

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**Alteraciones en la conectividad funcional en el autismo:
un estudio mediante magnetoencefalografía**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Teodoro Pascual Nicolás

Director

Fernando Maestú Unturbe

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

Departamento de Psicología Experimental, Procesos Cognitivos y

Logopedia



TESIS DOCTORAL

**Alteraciones en la conectividad funcional en el autismo: Un
estudio mediante magnetoencefalografía**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Teodoro Pascual Nicolás

DIRIGIDA POR:

Dr. Fernando Maestú Unturbe

Madrid, 2019



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. Teodoro Pascual Nicolás,
estudiante en el Programa de Doctorado D9A1 - DOCTORADO EN PSICOLOGÍA,
de la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

Alteraciones en la conectividad funcional en el autismo: Un estudio mediante magnetoencefalografía

y dirigida por: D. Fernando Maestú Unturbe

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 23 de septiembre de 2019

PASCUAL
NICOLAS
TEODORO
Fdo.: 02547550R

Firmado digitalmente
por PASCUAL
NICOLAS TEODORO
- 02547550R
Fecha: 2019.09.23
18:30:39 +02'00'

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Un grano no hace granero, pero ayuda al compañero.

Refrán popular.

Agradecimientos

Gracias a Fernando Maestú por brindarme la oportunidad de realizar esta Tesis Doctoral y abrirme las puertas al campo de la investigación. Sin su apoyo este trabajo no hubiera sido posible.

Gracias a mis compañeros del Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Computacional del Centro de Tecnología Biomédica. Sois muchos y buenos, lo que no es frecuente. No quiero convertir este apartado en una retahíla de nombres (sois más de treinta) pero si quiero agradecer de manera especial a aquellos que me ayudaron a dar mis primeros pasos: Bru, David, Pilar, MC, Noe y Juan, sin vuestra ayuda todo hubiera sido mucho más difícil.

Gracias a los profesionales que trabajan en el Servicio de Psiquiatría de Niño y Adolescente del HGU Gregorio Marañón por el apoyo recibido, especialmente a Leticia.

Gracias a todos los participantes que amablemente accedieron a participar en el estudio por vuestra paciencia y esfuerzo.

Gracias a todas las personas que en el transcurso de esta aventura me han tendido una mano o una sonrisa. Gracias al antiguo Ministerio de Educación y Ciencia por

becarme con una FPU. Me ha permitido vivir e investigar. Gracias al HappyTeam, por el equilibrio aportado.

Gracias a mi familia y amigos por disculpar mis carencias durante estos años. Os quiero. Gracias a todos aquellos que deberían aparecer en estas líneas y no les molesta su ausencia. Gracias a todos.

Índice

Agradecimientos	vii
Índice	ix
Lista de Abreviaturas.....	xiii
Lista de Tablas	xvii
Lista de Figuras	xix
RESUMEN	23
SUMMARY	29
MARCO TEÓRICO	35
1. AUTISMO	37
1.1. EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL DIAGNÓSTICO	37
1.2. PREVALENCIA	51
1.3. ETIOLOGÍA.....	52
1.3.1. Factores de riesgo genético.....	53
1.3.2. Factores ambientales	60
1.4. TEORÍAS COGNITIVAS SOBRE EL AUTISMO	67

1.4.1. Déficit mecanismo de Teoría de la Mente o déficit Metarrepresentacional.....	68
1.4.2. Teoría de Coherencia Central Débil	71
1.4.3. Teoría de la Disfunción Ejecutiva	74
1.4.4. Teoría Afectivo Social.....	76
2. CONECTIVIDAD CEREBRAL	78
2.1. TIPOS DE CONECTIVIDAD CEREBRAL.....	78
2.2. TEORÍA DE REDES	82
3. CONECTIVIDAD FUNCIONAL Y AUTISMO	87
3.1. HIPOCONECTIVIDAD A LARGA DISTANCIA CON FMRI.....	88
3.2. HIPERCONECTIVIDAD LOCAL CON FMRI	97
3.3. HIPOCONECTIVIDAD A LARGA DISTANCIA CON EEG/MEG.	97
3.4. HIPERCONECTIVIDAD LOCAL CON EEG/MEG.....	106
4. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA.....	107
4.1. BASES ELECTROFISIOLÓGICAS DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL	107
4.2. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA.....	111
4.3. BASES FUNCIONALES MAGNETOENCEFALOGRAFÍA	113
4.4. RUIDO MAGNÉTICO	115
4.5. OSCILACIONES MAGNÉTICAS NEURONALES	117
OBJETIVOS GENERALES E HIPÓTESIS	121
PRIMER ESTUDIO	127

Análisis de la conectividad funcional en reposo de la red por defecto en el Trastorno del Espectro Autista	127
1. INTRODUCCIÓN	129
2. MÉTODO	136
2.1. PARTICIPANTES	136
2.2. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN	138
2.3. ADQUISICIÓN DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA	141
2.4. REGISTRO MEG Y PRE PROCESADO DE LA SEÑAL	141
2.5. RECONSTRUCCIÓN DE LA SEÑAL EN FUENTES	143
2.6. CÁLCULO DE LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL	144
2.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	145
3. RESULTADOS	147
3.1. CONECTIVIDAD FUNCIONAL	147
3.2. COGNICIÓN SOCIAL	151
4. DISCUSIÓN	162
5. CONCLUSIONES.....	172
SEGUNDO ESTUDIO	173
Aplicación de la Teoría de Grafos al estudio de la conectividad en reposo en el TEA .	173
1. INTRODUCCIÓN	175
2. MÉTODO	180
2.1. GENERACIÓN DE LOS GRAFOS.....	181
2.2. MEDIDAS LOCALES DE NODO	182
2.2.1 Grado o Degree	183

2.2.2	Coeficiente de agrupamiento local o Local clustering coefficient	183
2.2.3	Eficiencia Local o Local efficiency	183
2.2.4	Centralidad de Intermediación o Betweenness centrality.....	184
2.2.5	Centralidad de vector propio o Eigenvector centrality	184
2.3.	MEDIDAS GLOBALES DE RED	185
2.4.	PLAN DE ANÁLISIS ESTADADÍSTICOS.....	186
3.	RESULTADOS	187
3.1.	MEDIDAS LOCALES DE NODO EN LA DMN.....	187
3.1.1	Grado o Degree	187
3.1.2	Coeficiente de agrupamiento local o Local clustering coefficient	187
3.1.3	Eficiencia Local o Local efficiency	188
3.1.4	Centralidad de Intermediación o Betweenness centrality.....	189
3.1.5	Centralidad de vector propio o Eigenvector centrality	189
3.2.	MEDIDAS GLOBALES DE RED	191
4.	DISCUSIÓN	192
5.	CONCLUSIONES.....	202
	CONCLUSIONES GENERALES.....	203
	LIMITACIONES Y DIRECCIONES FUTURAS	209
	REFERENCIAS	215

Lista de Abreviaturas

AAL	Automated Anatomical Labeling
ABS	Australian Bureau of Statistics
AD	Alzheimer's Disease
ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised (Entrevista Revisada de Diagnóstico del Autismo)
ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule (Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo)
APA	American Psychological Association (Asociación Americana de Psicología)
ASD	Autism Spectrum Disorder (Trastorno del Espectro Autista)
CHARGE	Childhood Autism Risks from Genetics and Environment (Riesgos de autismo infantil de la genética y el medio ambiente)
CI	Cociente Intelectual
CIT	Cociente Intelectual Total
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CMA	Chromosomal Microarray Analysis
CMP	Corteza Medial Posterior
CNV	Copy Number Variation
CTM	Corteza Temporal Media
DMN	Default Mode Network (Red neuronal por defecto)
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales)
DTI	Diffusion Tensor Imaging (Imágenes de Tensor de Difusión)
DWI	Diffusion Weighted MRI (Secuencias de Difusión MRI)
ECoG	Electrocorticografía
EE. UU.	Estados Unidos de América

EEG	Electroencefalografía
EOG	Electrooculograma
FDR	False Discovery Rate
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
GAng	Giro Angulado
GCA	Giro Cingulado anterior
GCP	Giro Cingulado posterior
GFSmo	Giro Orbital Medial Frontal Superior
GFSso	Giro Orbital Frontal Superior
GPI	Giro Parietal Inferior
GRecto	Giro Recto
GSM	Giro Supramarginal
GWAS	Genome-Wide Association
Hip	Hipocampo
HPI	Head Position Indicators
HQS	Hirschberger- Qi-Steuer
IC	Intervalo de confianza
ICA	Independent Component
ICBM	International Consortium for Brain Mapping
ICV	Índice de Comprensión verbal
iEEG	EEG intracraneal
ISRS	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
LCMV	Linearly Constrained Minimum Variance
MASC	Movie for the Assessment of Social Cognition (Película para la Evaluación de la Cognición Social)
MEG	Magnetoencefalografía
MNI	Montreal Neurological Institute
NGS	Next Generation Sequencing
OMS	Organización Mundial de la Salud
ParaHip	Parahipocampo
PET	Positron Emission Tomography
PLV	Phase Locking Value
Precu	Precúneo
SFARI	Simons Foundation Autism Research Initiative
SNP	Single Nucleotide Polymorphism

SNV	Single Nucleotide Variant
SOBI	Second Order Blind Identification
SQUIDS	Superconducting Quantum Interference Devices
SRS	Social Responsiveness Scale (Escala de Respuesta Social)
TEA	Trastornos del Espectro Autista
TEA-AC	Autismo de altas capacidades/funcionamiento
TEA-BC	Autismo de bajas capacidades/funcionamiento
TEA-CET	Autismo con complejo de esclerosis tuberosa
TEA-NS	Autismo no sindrómico
TEAF	Trastornos del Espectro Alcohólico Fetal
TGD	Trastornos Generalizados del Desarrollo
ToM	Theory of Mind (Teoría de la Mente)
TPD	Trastornos Profundos del Desarrollo
TPJ	Temporoparietal Junction (Unión Temporoparietal)
tSSS	Temporal Signal Space Separation
vMPFC	Ventromedial Prefrontal Cortex (Corteza prefrontal ventromedial)
WAIS-IV	Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

Lista de Tablas

Tabla 1. <i>Criterios diagnósticos DSM-I (1952) y el DSM-II (1968) para la esquizofrenia de tipo infantil</i>	39
Tabla 2. <i>Criterios diagnósticos DSM-III (1980) para el autismo infantil</i>	40
Tabla 3. <i>Criterios diagnósticos DSM III-R (1987) para el trastorno autista</i>	42
Tabla 4 <i>Criterios diagnósticos DSM-IV (1994) del Trastorno Autista</i>	46
Tabla 5. <i>Criterios diagnósticos DSM 5 (2013) del Trastorno del Espectro del Autismo</i>	49
Tabla 6. <i>Revisión de fMRI sobre conectividad funcional local y de larga distancia en tarea en individuos con TEA.</i>	90
Tabla 7. <i>Revisión de fMRI sobre conectividad funcional local y de larga distancia en resting state en individuos con TEA</i>	94
Tabla 8. <i>Revisión M/EEG sobre conectividad funcional local y de larga distancia en tarea en individuos con TEA. Fuente: Elaboración propia</i>	100
Tabla 9. <i>Revisión M/EEG sobre conectividad funcional local y de larga distancia en resting state en individuos con TEA. Fuente: Elaboración propia</i>	104
Tabla 10. <i>Contraste de Mann-Whitney para las variables de inteligencia y edad entre grupos</i>	137
Tabla 11. <i>Conexiones con diferencias significativas de actividad de la banda de frecuencia gamma en resting state del grupo TEA comparado con grupo control agrupadas por áreas</i>	150
Tabla 12. <i>Contrate U de Mann-Whitney para las escalas SRS y MASC entre el grupo TEA y control</i>	152
Tabla 13. <i>Correlación de Spearman entre el strength total de la DMN y las escalas SRS y MASC</i>	155
Tabla 14. <i>Correlación de Spearman de las escalas SRS y MASC y el strength por áreas cerebrales</i>	161
Tabla 15. <i>Correlación de Spearman de las escalas SRS y MASC y el strength por áreas cerebrales (Continuación)</i>	161

Lista de Figuras

Figura 1. Ejemplo de red compleja.	82
Figura 2. Ejemplos de redes <i>scale free</i> , (A), y <i>random</i> (B).....	84
Figura 3. Elaboración de redes cerebrales a partir de datos de conectividad anatómica y funcional.....	86
Figura 4. Capas de la corteza cerebral y distribución de las neuronas a lo largo de ella	107
Figura 5. Activación eléctrica de las neuronas piramidales.	109
Figura 6. Orientación de los campos eléctricos y magnéticos en el cerebro.	111
Figura 7. Comparativa de las resoluciones de las distintas técnicas existentes en neurociencia.....	112
Figura 8. Descripción de los componentes principales de un sistema de magnetoencefalografía (MEG).	113
Figura 9. Sistema MEG Elekta Neuromag empleado en el Centro de Tecnología Biomédica (Madrid)...	114
Figura 10. Habitación magnéticamente aislada donde se encuentra la MEG.	115
Figura 11. Eliminación de ruido externo mediante el método tSSS (Temporal Signal Space Separation).	117
Figura 12. Bandas de frecuencia estudiadas con EEG y MEG	118
Figura 13. Diferencias corticales en la actividad de la banda de frecuencia gamma en <i>resting state</i> del grupo TEA comparado con grupo control..	148
Figura 14. Gráfico de círculo que muestra los enlaces de conectividad funcional estadísticamente significativos en la banda de frecuencia gamma.	149

Figura 15. Proyección en la corteza cerebral de los enlaces de conectividad funcional estadísticamente significativos en la banda de frecuencia gamma.	151
Figura 16. Correlación de Spearman entre el <i>strength total</i> de la DMN y la escala de Conciencia Social.	154
Figura 17. Correlación de Spearman entre el <i>strength total</i> de la DMN y la escala de Cognición Social-SRS.	154
Figura 18. Correlación de Spearman entre el <i>strength total</i> de la DMN y la escala Total-SRS	154
Figura 19. Correlación de Spearman entre el <i>strength total</i> de la DMN y la escala Ausencia de Mentalización (No ToM) del MASC.	155
Figura 20. Correlación de Spearman entre el <i>strength</i> del precúneo derecho y las escalas SRS.....	156
Figura 21. Correlación de Spearman entre el <i>strength</i> del giro parietal inferior izquierdo y la escala Cognición Social-SRS.....	157
Figura 22 Correlación de Spearman entre el <i>strength</i> del giro angular izquierdo y la escala Cognición Social-SRS.....	157
Figura 23. Correlación de Spearman entre el <i>strength</i> del giro parietal inferior izquierdo y la escala Ausencia de Mentalización (No ToM)-MASC.....	158
Figura 24. Correlación de Spearman entre el <i>strength</i> del giro parietal inferior derecho y la escala Ausencia de Mentalización (No ToM)-MASC.....	158
Figura 25. Correlación de Spearman entre el <i>strength</i> del giro angular izquierdo y la escala Ausencia de Mentalización (No ToM)-MASC.....	159
Figura 26. Correlación de Spearman entre el <i>strength</i> del giro angular derecho y la escala Ausencia de Mentalización (No ToM)-MASC.....	159
Figura 27. Correlación de Spearman entre el <i>strength</i> del precúneo izquierdo y la escala Ausencia de Mentalización (No ToM)-MASC.....	160
Figura 28. Correlación de Spearman entre el <i>strength</i> del precúneo derecho y la escala Ausencia de Mentalización (No ToM)-MASC.....	160
Figura 29. (A) Valor medio de <i>clustering</i> ($k = 0,32$ y $k = 0,34$) en la corteza temporal medial izquierda con diferencias significativas entre el grupo control y el grupo TEA en la banda de frecuencia beta. (B)) Valor medio de <i>clustering</i> (intervalo $k = 0,28$ a $0,38$) en el giro parietal inferior derecho con	

diferencias significativas *entre* el grupo control y el grupo TEA en la banda de frecuencia gamma. 188

Figura 30. (A) Valor medio de eficiencia local ($k = 0,32$ y $k = 0,34$) de la corteza temporal medial izquierda con diferencias significativas entre el grupo control y el grupo TEA en la banda de frecuencia beta. (B) Valor medio de eficiencia local (intervalo $k = 0,28$ a $0,32$) en el giro parietal inferior derecho con diferencias significativas entre el grupo control y el grupo TEA en la banda de frecuencia gamma. (C) Valor medio de eficiencia local (intervalo $k = 0,34$ a $0,36$) en el giro parietal inferior derecho con diferencias significativas entre el grupo control y el grupo TEA en la banda de frecuencia gamma. 189

Figura 31. (A) Valor medio de centralidad de vector propio (intervalo $k = 0,20$ a $0,24$) en la corteza temporal medial izquierda con diferencias significativas entre el grupo control y el grupo TEA en la banda de frecuencia beta. (B) Valor medio de centralidad de vector propio (intervalo $k = 0,28$ a $0,32$) en el giro parietal inferior derecho con diferencias significativas entre el grupo control y el grupo TEA en la banda de frecuencia gamma. 190

Figura 32. Valor medio de *characteristic path length* ($k = 0,30$ y $k = 0,32$) con diferencias significativas entre el grupo control y el grupo TEA para la banda de frecuencia gamma. 191

RESUMEN

**Alteraciones en la conectividad funcional en el autismo: Un estudio
mediante magnetoencefalografía**

INTRODUCCIÓN

Desde inicios del siglo XXI la teoría de una conectividad alterada ha cobrado interés como modelo fisiopatológico dentro del Trastorno del Espectro Autista (TEA). Esta teoría defiende que las deficiencias en la integración y sincronización de la actividad neuronal entre distintas regiones cerebrales puede dar cuenta de la sintomatología clínica del trastorno (Vasa, Mostofsky, y Ewen, 2016). Inicialmente se planteó que el trastorno podría caracterizarse por un patrón general de hipoconectividad (Just, Cherkassky, Keller, y Minshew, 2004) o por un patrón de hipoconectividad a larga distancia e hiperconectividad a nivel local (Belmonte et al., 2004), que podrían contribuir a las alteraciones sociales, cognitivas y comportamentales del (TEA). Ambos trabajos sirvieron de acicate para el surgimiento de multitud de estudios que pusieron a prueba ambas hipótesis. La literatura es consistente en afirmar la existencia de una conectividad funcional anómala en el TEA independientemente de la técnica de registro empleada (fMRI, EEG, MEG) y del estado cognitivo evaluado (actividad en reposo o tarea) (Hull et al., 2017; O'Reilly, Lewis, y Elsabbagh, 2017; Picci, Gotts, y Scherf, 2016; Vissers, Cohen, y Geurts, 2012; Wass, 2011). Sin embargo, estas mismas revisiones muestran escaso apoyo a las hipótesis iniciales, esbozando un patrón más complejo de hiper e hipoconectividad en el TEA.

Para poder perfilar con mayor precisión un modelo neurofisiológico del TEA es preciso conocer las variaciones en las oscilaciones neuronales que subyacen a las alteraciones funcionales del trastorno (Kitzbichler et al., 2015). En este sentido la magnetoencefalografía (MEG) permiten capturar las señales electrofisiológicas a una escala temporal de milisegundos, por lo que su alta resolución temporal las hace idóneas

para analizar las oscilaciones neuronales (Ye, Leung, Schäfer, Taylor, y Doesburg, 2014a)

Si queremos avanzar en el entendimiento del papel que juegan las modulaciones en conectividad funcional dentro del TEA es preciso establecer un marco de trabajo bien definido (Lajiness-O'Neill et al., 2014). Un buen candidato puede ser el estudio de la actividad en reposo de la red por defecto o *Default Mode Network* (DMN), tanto por las ventajas que ofrece el estudio de la actividad espontánea (Babiloni et al., 2016; Proal, et al., 2011), como por la relación de esta red con procesos asociados a la cognición social (W. Li, Mai, y Liu, 2014; Mars et al., 2012). El análisis de la conectividad funcional dentro de la DMN se ha visto útil para comprender cómo los déficits en la comunicación y la interacción social del TEA pueden estar originados por perturbaciones en procesos de auto-referencia y mentalización (Padmanabhan, Lynch, Schaer, y Menon, 2017).

OBJETIVOS

En un primer estudio ha pretendido caracterizar mediante magnetoencefalografía, en el espacio de fuentes, y para distintas bandas de frecuencia, las posibles alteraciones en conectividad funcional existentes en la DMN dentro del TEA. Además, se ha buscado esclarecer la relación de estas perturbaciones con los déficits en cognición social asociados al trastorno.

Un segundo estudio ha pretendido verificar si la aplicación de métricas de análisis de redes basadas en la Teoría de Grafos permite, en primer lugar, identificar alteraciones topológicas en la DMN del grupo TEA en base a las diferencias en la sincronización neuronal detectadas en el primer estudio. Y, en segundo lugar, caracterizar a nivel global diferencias topológicas en la arquitectura de red entre participantes con autismo y participantes sanos.

RESULTADOS

Los resultados del primer estudio muestran en adultos jóvenes con TEA la existencia de alteraciones en la conectividad funcional en reposo dentro de la DMN. En concreto, un patrón de hiperconectividad que afecta principalmente a conexiones fronto-parietales y conexiones intra e inter parietales en la banda de frecuencia gamma. Este incremento en la sincronización neuronal de la red se manifiesta con mayor intensidad en áreas asociadas a la cognición social, relevantes también en otras redes y procesos. En conjunto, el incremento de la conectividad funcional en conexiones intra e inter hemisféricas de los lóbulos parietales muestra una correlación positiva moderada con la ausencia de mentalización de los participantes evaluada con el MASC. La hiperconectividad del precúneo derecho se asocia con la capacidad de captar señales sociales e interacción y motivación social. La mayor sincronización del precúneo derecho correlaciona positiva y moderadamente con el nivel de deterioro de los aspectos sociales evaluados en las escalas del SRS.

Los resultados del segundo estudio muestran alteraciones topológicas en la red por defecto en adultos jóvenes con TEA. Las áreas afectadas están vinculadas al procesamiento cognitivo y los déficits en cognición social propios del trastorno. La aplicación de Teoría de grafos a la conectividad funcional de esta red se ha desvelado sensible a las diferencias encontradas previamente en el grupo TEA en la banda de frecuencia gamma. Además, ha expuesto alteraciones topológicas en la banda de frecuencia beta la cual no mostró diferencias en los análisis de conectividad funcional de nuestro primer estudio. Estas alteraciones en la DMN podrían contribuir al desajuste global entre la conectividad *feedforward* y *feedback* en el TEA. La mayor integración funcional a nivel global encontrada en la banda de frecuencia gamma en este estudio apunta en esa dirección.

CONCLUSIONES

Nuestro primer trabajo apoya una continuidad originada en la alteración fisiopatológica del sistema GABAérgico que perturba la conectividad funcional de la DMN y desemboca en la manifestación clínica del trastorno. El segundo estudio apoya la idea de que no sólo la fuerza de la conectividad funcional está alterada en el trastorno del espectro autista, sino también su organización.

SUMMARY

**Alterations in functional connectivity in autism: A study using
magnetoencephalography**

INTRODUCTION

The theory of altered connectivity has gained interest as a pathophysiological model within the Autism Spectrum Disorder (ASD) from the beginning of the XXI century. This theory defends that deficiencies in the integration and synchronization of neuronal activity between different brain regions can account for the clinical symptomatology of the disorder (Vasa, Mostofsky, y Ewen, 2016). Initially it was suggested that the disorder could be characterized by a general pattern of hypoconnectivity (Just, Cherkassky, Keller, y Minshew, 2004) or by a pattern of long-distance hypoconnectivity and hyperconnectivity at the local level (Belmonte et al., 2004), which may contribute to the social, cognitive and behavioral alterations of ASD. Both works served as an incentive for the emergence of many studies testing both hypotheses. The literature is consistent in affirming the existence of abnormal functional connectivity in ASD regardless of the registration technique used (fMRI, EEG, MEG) and the cognitive status evaluated (resting state or task) (Hull et al., 2017; O'Reilly, Lewis, y Elsabbagh, 2017; Picci, Gotts, y Scherf, 2016; Vissers, Cohen, y Geurts, 2012; Wass, 2011). However, these same reviews show little support for the initial hypotheses, outlining a more complex pattern of both hyper and hypo connectivity in ASD.

To outline a neurophysiological model of ASD more accurately, it is necessary to know the variations in the neuronal oscillations that underlie the functional alterations of the disorder (Kitzbichler et al., 2015). Magnetoencephalography (MEG) allows electrophysiological signals to be captured at a time scale of milliseconds, so its high temporal resolution makes it ideal for analyzing neuronal oscillations (Ye, Leung, Schäfer, Taylor, y Doesburg, 2014)

If we want to advance in the understanding of the role that modulations play in functional connectivity within the ASD, it is necessary to establish a well-defined framework (Lajiness-O'Neill et al., 2014). A good candidate may be the study of the resting activity of the Default Mode Network (DMN), both because of the advantages offered by the study of spontaneous activity (Babiloni et al., 2016; Proal, et al., 2011), as for the relationship between this network and those processes associated with social cognition (Li, Mai, y Liu, 2014; Mars et al., 2012). The analysis of functional connectivity within the DMN has helped the understanding on how the deficiencies in communication and social interaction of ASD may be caused by disturbances in self-reference and mentalization processes (Padmanabhan et al., 2017).

OBJECTIVES

A first study tried to characterize the possible functional connectivity alterations existing in the DMN within the ASD, using magnetoencephalography, in source space, and for different frequency bands. Besides, it also sought to clarify the relationship of these disturbances with the deficiencies in social cognition associated with the disorder.

A second study sought to verify whether the application of network analysis metrics based on Graph Theory allows, firstly, to identify topological alterations in the DMN of the ASD group based on the differences in neuronal synchronization detected in the first study, and, secondly, to characterize globally topological differences in network architecture between healthy and autistic participants.

RESULTS

In young adults with ASD, the results of the first study show the existence of alterations in functional connectivity at rest within the DMN. Specifically, a pattern of hyperconnectivity that mainly affects fronto-parietal connections and intra and inter-

parietal connections in the gamma frequency band. This increase in the neural synchronization of the network appears more intensely in areas associated with social cognition, also relevant in other networks and processes. The increase in functional connectivity in intra and inter hemispheric connections of the parietal lobes shows a moderate positive correlation with the absence of MASC evaluated participants' mentalization. The hyperconnectivity of the precuneus right is associated with the ability to capture social signals and social interaction and motivation. The greater synchronization of the precuneus right correlates positively and moderately with the level of deterioration of the social aspects evaluated in the SRS scales.

The results of the second study show topological alterations in the default network in young adults with ASD. The affected areas are linked to cognitive processing and deficits in social cognition characteristic of the disorder. The functional connectivity of this network has been revealed sensitive to the differences previously found in the ASD group in the gamma frequency band when analyzed with Graph Theory. It also exposed topological alterations in the beta frequency band, which showed no differences in the functional connectivity analysis of our first study. These alterations in the DMN could contribute to the global mismatch between *feedforward* connectivity and *feedback* in ASD. This is the general direction that the greater global functional integration found in the gamma frequency band in this study points at.

CONCLUSIONS

Our first work supports a continuity originated in the pathophysiological alteration of the GABAergic system that disturbs the functional connectivity of the DMN and leads to the clinical manifestation of the disorder. The second study supports the idea that not only the strength of functional connectivity is altered in ASD, but also how it is organized.

MARCO TEÓRICO

1. AUTISMO

1.1. EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL DIAGNÓSTICO

Leo Kanner, psiquiatra infantil del Hospital Johns Hopkins de Baltimore, en un artículo de 1943 relata el seguimiento durante 5 años de once niños con un síndrome común, no referido hasta el momento, y cuyo desorden fundamental afecta a las relaciones sociales. Describe la incapacidad de estos niños para relacionarse de forma normal con las personas y situaciones desde el comienzo de su vida. Lo denominó *trastorno autista del contacto afectivo* (Kanner, 1943). Además de este rasgo fundamental, el autor establecía dos características principales más, comunes en mayor o menor grado, a todos los casos descritos. La segunda de ellas era las alteraciones en la comunicación y en el lenguaje. Estas alteraciones variaban desde la ausencia total del lenguaje, hasta un uso irrelevante y extraño del mismo, pasando por una aparente sordera, falta de intención comunicativa, inversión de pronombres y ecolalia. Finalmente, describe la tercera como la insistencia en la invarianza ambiental. La conducta está gobernada por rutinas rígidas e inflexibles, limitándose al extremo la conducta espontánea del niño autista.

Un año más tarde el pediatra, también austriaco, Hans Asperger publicó un artículo en el que describía el comportamiento de niños similares a los pacientes de Kanner, aunque con mayores habilidades verbales y cognitivas. Al igual que éste utilizó

el término autismo (*psicopatía autista*) para denominar el repertorio de conductas caracterizadas por limitaciones en sus relaciones sociales, falta de empatía, escasa capacidad para hacer amigos, limitaciones comunicativas y lenguaje extraño, alteraciones pragmáticas y expresivas, conversación unilateral, absorción intensa y compulsiva en un interés particular y movimientos torpes (Asperger, 1944).

No deja de ser llamativo que ambos autores emplearan el vocablo “autismo” cuya etimología deriva del griego y se compone del prefijo “Autos” que significa uno mismo y el sufijo “-ismo” que denota cierto tipo de tendencia. Fue acuñado por primera vez en 1911 por el psiquiatra suizo Paul Eugen Bleuler para describir la querencia de muchos de sus pacientes esquizofrénicos a vivir reclusos en sí mismos, alejados del mundo emocional exterior (Bleuler, 1950).

El interés por el Autismo fue en aumento desde el trabajo inicial de Leo Kanner (desafortunadamente el trabajo de Asperger no se dio a conocer hasta que en 1981 Lorna Wing se hizo eco de su labor (Wing, 1981) y fue traducido del alemán al inglés por Frith (Frith, 1991). Durante los primeros veinte años de investigación, el autismo se entendió como una reacción psicótica o esquizofrenia infantil. Como recogen Artigas-Pallares y Paula (2012) ni la primera versión del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-I) del año 1952 (American Psychiatric Association, 1952) ni la segunda versión (DSM-II) de 1968 (American Psychiatric Association, 1968) dotan de entidad diagnóstica al autismo. En el primer compendio, los niños con características autistas eran diagnosticados bajo el epígrafe “reacción esquizofrénica de tipo infantil” y el segundo lo entendía como una característica propia de la esquizofrenia infantil que podía manifestarse “por conducta autista, atípica y aislamiento” (ver Tabla 1). Ambas versiones entienden el autismo como una reacción psicótica.

Como apuntan Volkmar y McPartland (2014), tras la aparición del DSM-II distintos autores centraron el foco de atención en la confusión clínica entre el autismo de Kanner y la esquizofrenia infantil: Bernard Rimland propuso herramientas para un diagnóstico discriminante objetivo (1964) y los trabajos de Kolvin (1972) y Rutter (1972) exploraron diferencias fenomenológicas entre ambas alteraciones. Estas investigaciones pusieron de relieve que el autismo y la esquizofrenia eran entidades bien diferenciadas en términos de comienzo, manifestaciones clínicas, e historia familiar.

Tabla 1.

Criterios diagnósticos DSM-I (1952) y el DSM-II (1968) para la esquizofrenia de tipo infantil.

<p>DSM I (1952) - Reacción esquizofrénica, tipo infantil.</p> <p>Contempla el autismo como una forma de esquizofrenia, siguiendo la línea previa a las aportaciones de Leo Kanner.</p> <p>DSM II (1968) – Esquizofrenia de tipo infantil.</p> <p>Esta categoría se utilizó para los síntomas esquizofrénicos que aparecen antes de la pubertad. Se considera que la enfermedad puede manifestarse por: comportamiento autista y atípico, fracaso para desarrollar una identidad separada de la madre, inmadurez y alteraciones del desarrollo.</p> <p>Estas alteraciones del desarrollo pueden provocar retraso mental, el cual también debe diagnosticarse.</p>
--

Finalmente, la llegada de la tercera versión del DSM en 1980 dotó al autismo de entidad diagnóstica propia. Surgió así el término “Autismo Infantil”. Fue asignado al eje I bajo el epígrafe “Trastornos profundos del desarrollo” (TPD) que englobaba trastornos caracterizados por perturbaciones graves y generalizadas del desarrollo de distintas funciones psicológicas, que se producían al mismo tiempo, lo que los diferenciaba de los trastornos específicos del desarrollo (American Psychiatric Association, 1980).

Para su diagnóstico se requería la presencia de seis condiciones recogidas en la Tabla 2. Como podemos observar reflejado en el criterio F, la nueva conceptualización

supone una ruptura definitiva con los trastornos psicóticos (aunque el propio DSM- III reconocía la controversia existente sobre si se trata o no de una esquizofrenia infantil).

Tabla 2.

Criterios diagnósticos DSM-III (1980) para el autismo infantil

- A. Inicio antes de los 30 meses.
- B. Clara falta de respuesta ante los demás (autismo).
- C. Déficit graves en el desarrollo del lenguaje.
- D. Si hay lenguaje, sigue un patrón peculiar, como ecolalia inmediata o retrasada, lenguaje metafórico o inversión de pronombres.
- E. Respuestas absurdas a diferentes aspectos del ambiente; resistencia al cambio, interés peculiar en/o vínculos con objetos animados o inanimados.
- F. Ausencia de ideas delirantes, alucinaciones, pérdida de la capacidad asociativa e incoherencia como en la esquizofrenia.

El DSM-III califica el autismo de infantil, apuntando ya los aspectos evolutivos del mismo y reservó incluso otras categorías diagnósticas dentro de los TPD, uno para su aparición tardía (posterior a los 30 meses y anterior a los 12 años) como es el *trastorno profundo del desarrollo de inicio infantil* y otro como categoría residual, *el trastorno profundo del desarrollo atípico*, para cuando existiendo alteraciones evolutivas graves y profundas de funciones psicológicas, no se pudiera clasificar al individuo en ninguno de los otros dos trastornos. Algunos autores han señalado la falta de coherencia de la propuesta (Reichow, 2012). Esta versión del manual posee otras limitaciones como es la pobreza descriptiva de los criterios diagnósticos. No se señalan síntomas específicos y tampoco se establece si se han de cumplir todos los criterios para el diagnóstico (Volkmar, 1998). Únicamente recoge en su codificación la presencia de todos los síntomas (síndrome completo presente) o su estado residual.

El DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987), aparecido en 1987, sufre una profunda revisión en relación al autismo (Factor, Freeman, y Kardash, 1989). En primer lugar, los trastornos profundos del desarrollo se agrupan junto con el retraso mental y los trastornos específicos del desarrollo en una nueva denominación; Trastornos del Desarrollo (Developmental Disorders), y pasaron del eje I al eje II.

En segundo lugar, se sustituyó la locución “Autismo Infantil” por “Trastorno Autista”. Se destacaban de esta manera dos aspectos: uno, la adquisición del grado de “Trastorno” conceptualmente reservado a problemas mentales, alejándose así de la terminología médica empleada en alteraciones de etiología y fisiopatología conocida total o parcialmente (Artigas-Pallares y Paula, 2012). Y dos, con la eliminación del adjetivo “infantil” se reconoce la prolongación de la alteración a lo largo del ciclo vital, aunque esta se manifieste en los primeros años de vida.

Dos diagnósticos se incluyen en esta revisión dentro de los TPD, el *trastorno autista* y el *trastorno profundo del desarrollo no especificado* que sustituye al *trastorno profundo del desarrollo atípico*.

En referencia a los criterios diagnósticos, en esta versión se proporcionan descripciones concretas y detalladas de comportamientos específicos y una guía sobre el número de síntomas que deben estar presentes en el trastorno autista. En vez de ser necesario cumplir todos y cada uno de ellos como en la versión anterior, ahora se propone un conjunto 16 criterios (ver Tabla 3) agrupados en distintos dominios de alteración, siendo necesario para el diagnóstico el cumplimiento de ocho de ellos. De los cuales, dos han de ser de la categoría de interacción social y al menos uno de cada una de las otras dos categorías. Se excluyeron tanto el criterio de aparición anterior a los 30 meses como la no existencia de sintomatología psicótica.

Tabla 3.

Criterios diagnósticos DSM III-R (1987) para el trastorno autista

Por los menos deben estar presentes 8 de los siguientes 16 criterios, de los cuales deben incluirse por lo menos 2 ítems de A, uno de B y uno de C.

A. Alteración cualitativa en la interacción social recíproca (los ejemplos entre paréntesis han sido organizados de modo que los listados en primer lugar sean los que sean más aplicables a los más pequeños o más afectados, y los últimos a los mayores o menos afectados) manifestado por lo siguiente:

1. Marcada falta de consciencia de la existencia de sentimiento en las otras personas (por ejemplo, trata a la persona como si fuera un objeto o un mueble; no detecta el malestar en la otra persona; en apariencia no tiene el concepto de la necesidad de privacidad de los demás).
2. Ausencia o alteración en la busca de consuelo en los momentos de angustia (por ejemplo, no busca consuelo cuando está enfermo, se hace daño, o está cansado; busca consuelo de forma estereotipada, por ejemplo, dice: “queso, queso, queso” cuando algo le duele).
3. Ausencia o alteración en la imitación (por ejemplo, no gesticula “bye-bye”: no coopera en las actividades domésticas de los padres; imitación mecánica de las acciones de los demás fuera de contexto).
4. Ausencia o alteración en la imitación del juego social (por ejemplo, no participa activamente en juegos simples, prefiere el juego solitario; solo involucra a los otros niños en el juego como soporte mecánico).
5. Alteración importante en la habilidad para hacer amigos entre los iguales (por ejemplo, falta de interés en hacer amistad con iguales a pesar de tener aficiones similares; muestra falta de comprensión de las normas de interacción social, por ejemplo, leer el listín de teléfono a compañeros que no les interesa).

B. Alteración cualitativa en la comunicación verbal y no verbal y juego imaginativo (los ítems enumerados han sido organizados de modo que los listados en primer lugar sean los que sean más aplicables a los más pequeños o más afectados, y los últimos a los mayores o menos afectados) manifestado por lo siguiente:

1. Ausencia de forma de comunicación, como: balbuceo comunicativo, expresión facial, gesticulación, mímica o lenguaje hablado.
2. Comunicación no verbal marcadamente anormal, como el uso de contacto visual, expresión facial, gestos para iniciar o modular la interacción social (por ejemplo, no anticipa para ser tomado en brazos, se pone rígido cuando se le toma en brazos, no mira a la persona o sonríe cuando realiza un contacto social, no recibe o saluda a las visitas, mantiene la mirada perdida en las situaciones sociales);
3. Ausencia de juego simbólico, como imitar actividades de los adultos, personajes de fantasía o animales; falta de interés en historias sobre acontecimientos imaginarios.

Criterios diagnósticos DSM III-R (1987) para el trastorno autista (Continuación)

4. Claras alteraciones en el habla, incluyendo, volumen, tono, acento, velocidad, ritmo y entonación (por ejemplo, tono monótono, prosodia interrogativa, tono agudo).

5. Claras alteraciones en la forma o contenido del lenguaje, incluyendo uso estereotipado o repetitivo del lenguaje (por ejemplo, ecolalia inmediata o repetición mecánica de anuncios de la televisión); uso del “tu” en lugar del “yo” (por ejemplo, decir “quieres una galleta” para decir “quiero una galleta”; uso idiosincrático de palabras o frases (por ejemplo, “montar en el verde” para decir “yo quiero montar en el columpio”); o frecuentes comentarios irrelevantes (por ejemplo, empezar a hablar de horarios de trenes durante una conversación sobre viajes).

6. Clara alteración en la capacidad para iniciar o mantener una conversación con los demás, a pesar de un lenguaje adecuado (por ejemplo, dejarse llevar por largos monólogos sobre un tema a pesar de las exclamaciones de los demás).

C. Claro repertorio restringido de intereses y actividades manifestado por lo siguiente:

1. Movimientos corporales estereotipados (por ejemplo, sacudir o retorcer las manos, dar vueltas, golpear la cabeza, movimientos corporales complejos).

2. Preocupación persistente por partes de objetos (por ejemplo, olfatear objetos, palpar reiteradamente la textura de objetos, girar ruedas de coches de juguete) o apego a objetos inusuales (por ejemplo, insistir en llevar encima un trozo de cuerda).

3. Manifiesto malestar por cambios en aspectos triviales del entorno (por ejemplo, cuando se cambia un jarro de su lugar habitual).

4. Insistencia irracional para seguir rutinas de modo muy preciso (por ejemplo, insistir en que siempre se debe seguir exactamente la misma ruta para ir a la compra).

5. Manifiesto rango restringido de intereses y preocupación por un interés concreto (por ejemplo, interesado en alinear objetos, acumular datos sobre meteorología o pretender ser un personaje de fantasía).

D. Inicio durante la primera infancia Especificar si se inicia en la niñez (después de los 36 meses).

La versión final del DSM-III-R se basó en los resultados del estudio de campo de Sptizer y Siegel (1990) y dotó de gran flexibilidad a la hora de obtener un diagnóstico.

Sin embargo, algunos autores creen que supuso un sobre-diagnóstico del autismo en personas con discapacidad intelectual (Volkmar y Reichow, 2013).

El proceso de definición del trastorno autista en el DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) se basó en una profunda revisión de la literatura y de los datos existentes hasta la fecha, lo que puso de relieve la necesidad de realizar un estudio de campo a nivel internacional. Más de 100 especialistas analizaron cerca de 1000 casos a lo largo de más de 20 países con la intención de encontrar un equilibrio diagnóstico entre sensibilidad y especificidad a través de diferentes grados de discapacidad intelectual y edad (Volkmar et al., 1994).

Se mantuvo en esta edición del manual en inglés la denominación trastornos profundos del desarrollo (*Pervasive Developmental Disorders*), aunque en la versión española se tradujo por primera vez como *Trastornos Generalizados del Desarrollo (TGD)* y su diagnóstico se ubicaba de nuevo en el eje I. Dicha denominación ha sido criticada por varios autores (Palomo, 2017; Pedreira y González, 2017) al generar confusión, pues resalta la globalidad del trastorno más que la severidad.

Al igual que su antecesor, el DSM-IV define el trastorno autista por una alteración cualitativa, profunda y simultánea en la interacción social recíproca, la comunicación social y la presencia de patrones de comportamiento, intereses y actividades restringido, repetitivo y estereotipado. Aunque el número de ítems se reduce de 16 a 12, se recupera el requisito “edad de inicio” y se modifica el algoritmo diagnóstico. Ahora es necesario la presencia de una alteración funcional o retraso en al menos una de estas áreas antes de los tres años: interacción social, lenguaje y juego simbólico. De la misma manera, otorga un mayor valor a la interacción social recíproca, siendo requerida la presencia de al menos dos de los cuatro grupos de síntomas que componen esta dimensión.

Por otro lado, en esta versión del DSM, se intentó aunar un criterio común a la aproximación que sobre los trastornos generalizados del desarrollo estaba realizando la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la 10ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE-10 (WHO, 1995), cuyo borrador contemplaba criterios diagnósticos más específicos. En consecuencia, tanto el DSM-IV como la CIE-10 proponen criterios y códigos diagnósticos prácticamente iguales, aunque la CIE-10, mantenía el nombre de autismo infantil. Como resultado se logró un equilibrio entre especificidad y sensibilidad, a la par de una mayor fiabilidad del diagnóstico en evaluadores poco experimentados (Volkmar y Reichow, 2013).

Además, se incorporaron tres nuevos trastornos a los dos ya existentes. El *Trastorno de Rett*, descrito inicialmente por Rett (1966) que se presentaba exclusivamente en niñas y se caracterizaba por un breve periodo de desarrollo normal seguido de un deterioro intelectual y motor con sintomatología muy parecida al autismo. El *Trastorno desintegrativo infantil* caracterizado por años de desarrollo evolutivo normal tras los cuales se produce una profunda regresión en el desarrollo (M Rutter, Bailey, Bolton, y Le Couteur, 1994). Finalmente, el *Trastorno de Asperger* coincide con la descripción que el propio Asperger señaló en 1944. En la Tabla 4 se recogen los criterios para el diagnóstico del trastorno autista según DSM-IV.

Tabla 4.

Criterios diagnósticos DSM-IV (1994) del Trastorno Autista

A. Un total de seis (o más) ítems de los apartados (1), (2) y (3), con al menos dos ítems de (1) y al menos uno de (2) y de (3)

1. Deterioro cualitativo en la interacción social, manifestado por al menos dos de los siguientes:

a) Marcado deterioro en el uso de múltiples conductas no-verbales que regulan la interacción social, tales como el contacto ocular, la expresión facial, las posturas corporales, y los gestos, que regulan las interacciones sociales

b) Fallo en el desarrollo de relaciones entre pares, adecuadas a su nivel evolutivo

c) Ausencia de intentos espontáneos de compartir diversiones, intereses, o aproximaciones a otras personas (p. ej.: no mostrar, acerca o señalar objetos de interés)

d) Ausencia de reciprocidad social o emocional

2. Deterioro cualitativo en la comunicación, puesto de manifiesto por, al menos, una de las siguientes:

a) Retraso evolutivo, o ausencia total de lenguaje hablado (no acompañado de intentos compensatorios a través de modalidades de comunicación, como gestos o mímica)

b) En individuos con lenguaje apropiado, marcado deterioro en la capacidad de iniciar o mantener una conversación con otros

c) Uso repetitivo y estereotipado del lenguaje, o lenguaje idiosincrásico

d) Ausencia de juego variado, espontáneo, creativo o social, apropiado a su nivel de desarrollo

3. Patrones de conducta, intereses y actividades restrictivas, repetitivas y estereotipadas, puesto de manifiesto por, al menos, una de las siguientes:

a) Preocupación que abarca a uno o más patrones de interés estereotipados y restringidos, que es anormal o en intensidad o en el foco de interés en sí

b) Adherencia aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos y no funcionales

c) Manierismos motores estereotipados y repetitivos (p.ej., aleteos de manos o dedos, o movimientos complejos que implican a todo el cuerpo)

d) Preocupación persistente por partes de objetos

Criterios diagnósticos DSM III-R (1987) para el trastorno autista (Continuación)

B. Retraso o funcionamiento anormal en al menos una de las siguientes áreas, con inicio antes de los 3 años:

1. Interacción social
2. Uso social y comunicativo del lenguaje
3. Juego simbólico o imaginativo

C. El trastorno no se explica mejor por la presencia de un trastorno de Rett o de un trastorno desintegrativo infantil.

La revisión publicada de la cuarta edición del DSM (American Psychiatric Association, 2000) aparte de una mejor descripción del texto que acompaña a los criterios diagnósticos, no aporta grandes cambios sobre la original.

La quinta versión del Manual diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales, DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), muestra una fuerte reestructuración en la conceptualización del autismo. Nosológicamente ya no se ubica dentro de la categoría *Trastornos de inicio en la infancia y la adolescencia* sino en la categoría *Trastornos del desarrollo neurológico*. La denominación *Trastornos Generalizados del Desarrollo* fue sustituida por *Trastornos del Espectro Autista* que agrupa en un mismo espectro el Trastorno Autista, el Síndrome de Asperger y el Trastorno del Desarrollo No Especificado y permite distinguir entre tres niveles de severidad de los síntomas con su correspondiente nivel de apoyo necesario. El síndrome de Rett y el trastorno desintegrativo infantil fueron eliminados en esta versión del DSM.

El nuevo sistema de diagnóstico supone una combinación del uso de dimensiones y el tradicional modelo categorial. Se intenta dar respuesta de esta manera a la dificultad de establecer límites claros entre los distintos TGD que proponían las versiones anteriores

del DSM, inconvenientes que fueron ya remarcados a finales de la década de los 70 por Lorna Wing y Judith Gould (1979) cuyo trabajo defendía que las manifestaciones del autismo se distribuían como un continuo. En base a análisis factoriales sobre un vasto conjunto de datos aportados por instrumentos diagnósticos, se fusionaron en un solo dominio los síntomas en dificultades sociales y comunicativas, que junto a los comportamientos restringidos y repetitivos conforman las dos categorías de síntomas existentes (Lord y Jones, 2012). Cabe mencionar que se ha eliminado la sintomatología referida a las deficiencias o retrasos en el lenguaje y se han añadido, dentro de la categoría de comportamientos restringidos, aquellos aspectos referidos a características sensoriales del entorno y su reactividad al mismo. Los actuales criterios diagnósticos del trastorno del espectro autista pueden verse en la Tabla 5. La restricción previa de aparición de los síntomas antes de los 36 meses ahora adquiere un carácter más laxo (criterio C). Además de especificar la gravedad actual de la sintomatología, indica si cursa o no con déficit intelectual o deterioro del lenguaje acompañante. Finalmente, permite señalar si el trastorno está asociado a una enfermedad médica o genética, a otro trastorno del desarrollo neurológico, mental o conductual.

Tabla 5.*Criterios diagnósticos DSM 5 (2013) del Trastorno del Espectro del Autismo*

A. Deficiencias persistentes en la comunicación social y en la interacción social en diversos contextos, manifestado por lo siguiente, actualmente o por los antecedentes (los ejemplos son ilustrativos, pero no exhaustivos):

1. Las deficiencias en la reciprocidad socioemocional, varían, por ejemplo, desde un acercamiento social anormal y fracaso de la conversación normal en ambos sentidos pasando por la disminución en intereses, emociones o afectos compartidos hasta el fracaso en iniciar o responder a interacciones sociales.
2. Las deficiencias en las conductas comunicativas no verbales utilizadas en la interacción social, varían, por ejemplo, desde una comunicación verbal y no verbal poco integrada pasando por anomalías del contacto visual y del lenguaje corporal o deficiencias de la comprensión y el uso de gestos, hasta una falta total de expresión facial y de comunicación no verbal
3. Las deficiencias en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones, varían, por ejemplo, desde dificultades para ajustar el comportamiento en diversos contextos sociales pasando por dificultades para compartir juegos imaginativos o para hacer amigos, hasta la ausencia de interés por otras personas.

Especificar la gravedad actual:

La gravedad se basa en deterioros de la comunicación social y en patrones de comportamiento restringidos y repetitivos

B. Patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades, que se manifiestan en dos o más de los siguientes puntos, actualmente o por los antecedentes (los ejemplos son ilustrativos, pero no exhaustivos):

1. Movimientos, utilización de objetos o habla estereotipados o repetitivos (p. ej., estereotipias motoras simples, alineación de los juguetes o cambio de lugar de los objetos, ecolalia, frases idiosincrásicas).
2. Insistencia en la monotonía, excesiva inflexibilidad de rutinas o patrones ritualizados de comportamiento verbal o no verbal (p. ej., gran angustia frente a cambios pequeños, dificultades con las transiciones, patrones de pensamiento rígidos, rituales de saludo, necesidad de tomar el mismo camino o de comer los mismos alimentos cada día).
3. Intereses muy restringidos y fijos que son anormales en cuanto a su intensidad o foco de interés (p. ej., fuerte apego o preocupación por objetos inusuales, intereses excesivamente circunscritos o perseverantes).
4. Hiper- o hiperreactividad a los estímulos sensoriales o interés inhabitual por aspectos sensoriales del entorno (p. ej., indiferencia aparente al dolor/temperatura, respuesta adversa a sonidos o texturas específicos, olfateo o palpación excesiva de objetos, fascinación visual por las luces o el movimiento).

Especificar la gravedad actual:

La gravedad se basa en deterioros de la comunicación social y en patrones de comportamiento restringidos y repetitivos

C. Los síntomas han de estar presentes en las primeras fases del período de desarrollo (pero pueden no manifestarse totalmente hasta que la demanda social supera las capacidades limitadas, o pueden estar enmascarados por estrategias aprendidas en fases posteriores de la vida).

D. Los síntomas causan un deterioro clínicamente significativo en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento habitual.

Criterios diagnósticos DSM 5 (2013) del Trastorno del Espectro del Autismo (Continuación)

E. Estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o por el retraso global del desarrollo. La discapacidad intelectual y el trastorno del espectro del autismo con frecuencia coinciden; para hacer diagnósticos de comorbilidades de un trastorno del espectro del autismo y discapacidad intelectual, la comunicación social ha de estar por debajo de lo previsto para el nivel general de desarrollo.

Nota: A los pacientes con un diagnóstico bien establecido según el DSM-IV de trastorno autista, enfermedad de Asperger o trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otro modo, se les aplicará el diagnóstico de trastorno del espectro del autismo. Los pacientes con deficiencias notables de la comunicación social, pero cuyos síntomas no cumplen los criterios de trastorno del espectro del autismo, deben ser evaluados para diagnosticar el trastorno de la comunicación social (pragmática).

La evolución de los criterios diagnósticos a través de las distintas versiones y revisiones de los manuales diagnósticos (DSM y CIE) ponen de relieve la evolución histórica del concepto de autismo. En la actualidad, la denominación de Trastorno del espectro del autismo, mantiene los síntomas nucleares que han permanecido inalterables a lo largo del tiempo desde la definición inicial propuesta por Kanner (Del y Kanner, 1943) y Asperger (1944), si bien flexibiliza y recoge la heterogénea expresión sintomatológica del mismo. El salto de una entidad discreta a un espectro multidimensional, proporciona una mayor cobertura al diagnóstico y un mejor diagnóstico diferencial.

Una afectación recogida en las diferentes propuestas diagnósticas a lo largo del tiempo hace referencia a las dificultades en la esfera interpersonal. Los procesos mentales involucrados en dar sentido al mundo social, incluido la comprensión de uno mismo, de los otros y de la interacción entre ambos es lo que se denomina cognición social (Lewis, 1999; Beer y Ochsner, 2006).

La cognición social abarca un amplio conjunto de procesos cognitivos que permiten de manera espontánea realizar una interpretación correcta, por ejemplo, de la

información no verbal social y emocional, relevante en un determinado contexto que nos permite dar la respuesta más adecuada a la situación. Requiere la habilidad de identificar los aspectos centrales frente a los irrelevantes en una situación, la capacidad de inferir estados mentales en uno mismo y los otros (teoría de la mente) y el conocimiento de normas, reglas y procedimientos que regulan la interacción social. Se pueden distinguir dos elementos diferenciados dentro de la cognición social. Por un lado está el conocimiento declarativo que alude al reconocimiento de las normas y guiones sociales que rigen la interacción social. Por otro lado, tenemos el conocimiento procedimental que centra en las habilidades, recursos y estrategias al servicio del individuo para responder de la forma más adecuada a cada situación social.

Los déficits en cognición social tienen un rol causal en las dificultades sociales y comunicativas presentes en el autismo y son varios los modelos teóricos que pretenden explicar el desarrollo atípico de la cognición social. Los déficits en cognición social incluyen problemas existentes en el procesamiento de la información social como son la percepción y reconocimiento de caras, percepción y reconocimiento de emociones y de las intenciones e intentos comunicativos, así como la comprensión del contexto.

1.2. PREVALENCIA

Los primeros datos sobre la prevalencia del autismo son de países del primer mundo, sobre todo de Estados Unidos y países europeos, y hacen referencia a la versión clásica del autismo. Los datos de prevalencia indican un aumento de la misma según se van incluyendo en los estudios las nuevas conceptualizaciones sobre el trastorno. En la década de los 70 del siglo pasado Treffert y Winnebago establecieron la prevalencia del autismo y la esquizofrenia infantil en 3,1 casos cada 10.000 niños menores de 12 años en un estudio realizado en la ciudad norteamericana de Wisconsin (EE. UU.) (Treffert,

1970). Durante la década de los 80 se estimó la prevalencia en aproximadamente 10 casos cada 10.000 (Newschaffer et al., 2007; Geschwind, 2009) aunque algunos autores los estimaban en torno a 5 casos por cada 10.000 (Geschwind y Levitt, 2007; Gillberg, Steffenburg, y Schaumann, 1991). Durante la siguiente década existe una gran variabilidad en torno a la prevalencia y hay estudios que la estiman desde 5 casos cada 10.000, hasta 72 casos cada 10.000 (Kadesjö, Gillberg, y Hagberg, 1999; Sponheim y Skjeldal, 1998). Con el cambio de siglo la prevalencia mostró una tendencia a establecerse en torno a 60 casos cada 10.000 (Baird et al., 2000; Bertrand et al., 2001; Chakrabarti y Fombonne, 2005). Fombonne (2005) encontró cifras similares solo si se analizaban los TGD en su conjunto. En la primera década del segundo milenio la prevalencia global de TEA y TGD se estimó en 62 casos cada 10000 (Elsabbagh et al., 2012) llegando a alcanzar los 150 casos cada 10.000 en países desarrollados (Lyall et al., 2017). En una revisión profunda de los estudios publicados desde el año 2000 hasta el año 2017 y teniendo en cuenta los nuevos retos planteados por el DSM-5 en cuanto a la definición de casos, su identificación y los distintos métodos de evaluación Myers et al., (Myers, Chavez, Hill, Zuckerman, y Fombonne, 2019) estiman que la prevalencia actual se sitúa en 69 casos cada 10.000 (1 niño de cada 145).

1.3. ETIOLOGÍA

La etiología del TEA sigue, en la actualidad, mostrándose escurridiza al conocimiento. Sin embargo, existe un consenso general que atribuye su ocurrencia a la interacción de factores de riesgo genéticos y no genéticos. La sospecha de la carga genética se sustentó en sus inicios en los estudios epidemiológicos centrados en tres áreas: los estudios realizados con gemelos, estudios realizados en familiares de primer orden y la comorbilidad de los TEA con síndromes de causa monogénica. La falta de

concordancia total en el diagnóstico del TEA en gemelos monocigóticos junto con el aumento de la prevalencia del trastorno en las últimas décadas desencadenó el interés por el peso de los factores ambientales en el trastorno.

1.3.1. Factores de riesgo genético

Los hermanos gemelos dicigóticos comparten la mitad de su material genético y los monocigóticos lo comparten en su totalidad. En ambos casos el ambiente dentro del útero es el mismo, por lo que una mayor tasa de co-ocurrencia del trastorno en gemelos monocigóticos que en dicigóticos daría cabida a una etiología genética. Así lo puso de manifiesto el primer estudio llevado a cabo por Folstein y Rutter (1977) en el que encontraron que la tasa de co-ocurrencia en 11 gemelos monocigóticos alcanzaba el 36% (4 de 11) frente al 0% en dicigóticos. Esta mayor co-ocurrencia ha sido refrendada por múltiples estudios a lo largo de los años (Ronald y Hoekstra, 2011; Rosenberg et al., 2009; Steffenburg et al., 1989). Un reciente meta-análisis que incluía más 13 estudios realizados con gemelos (6.143 parejas) estableció una correlación de ,98 para gemelos monocigóticos y de ,53 para dicigóticos (Tick, Bolton, Happé, Rutter, y Rijsdijk, 2016).

Los estudios con familias revelan que la recurrencia de tener un hijo con TEA se incrementa proporcionalmente con la proporción de genoma compartido (Bourgeron, 2016). En un estudio realizado con una vasta cohorte poblacional, 2.049.899 niños de los cuales 14.516 tenían un diagnóstico de TEA, Sandin y colaboradores (2014) estimaron el riesgo relativo de recurrencia del trastorno en familias con un caso de TEA frente a la población general y los resultados mostraron un riesgo relativo de recurrencia de 153,0 (95% Intervalo de confianza -IC-: 56,7–412,8) para gemelos monocigóticos, 8,2 (95% IC: 3,7–18,1) para gemelos dicigóticos, 10,3 (95% IC 9,4–11,2) para hermanos con mismos progenitores, 3,3 (95% IC: 2,6–4,2) para hermanos maternos, 2,9 (95% IC: 2,2–

3,7) para hermanos paternos, y de 2,0 (95% CI: 1,8–2,2) para primos. Considerando otras investigaciones (Grønborg, Schendel, y Parner, 2013; Ozonoff et al., 2011) el riesgo de recurrencia entre hermanos oscila entre un 3% y un 18% (Lyall et al., 2017b). Además, tanto los hermanos como los padres de niños afectados muestran sutiles patrones cognitivos y comportamentales que encajarían dentro del concepto del fenotipo ampliado del TEA (Bishop et al., 2004; Sucksmith, Roth, y Hoekstra, 2011).

Aunque los estudios previos remarcaban la heredabilidad del trastorno, no arrojan luz sobre las alteraciones genéticas que lo producen. Los primeros indicios se obtuvieron en los años ochenta del siglo pasado a partir de los casos de autismo encontrados en comorbilidad con síndromes o enfermedades denominados “raras”, causados por alteraciones mendelianas o monogénicas (Chen, Peñagarikano, Belgard, Swarup, y Geschwind, 2015; Mullins, Fishell, y Tsien, 2016; Warrier y Baron-Cohen, 2017). A estos casos se les denominó *Autismo sindrómico* y gracias a estudios basados en técnicas de asociación de genes candidatos o *candidate gene studies* (Patnala, Clements, y Batra, 2013) se identificaron varios genes asociados al síndrome que producían: FMR1 (síndrome de X frágil)(Niu et al., 2017), MECP2 (síndrome de Rett), UBE3A (síndrome de Angelman), CACNA1C (síndrome de Timothy), TSC1 y TSC2 (Esclerosis tuberosa) (Sundberg y Sahin, 2015). Recientemente se han encontrado nuevas alteraciones que sumar a la lista: CNTNAP2 (síndrome de displasia cortical epilepsia focal) (Strauss et al., 2006). Para ampliar más información sobre la relación de los TEA y los síndromes genéticos remitimos al lector a la revisión y meta-análisis llevados a por Richards, Jones, Groves, Moss, y Oliver (2015) y a la revisión de Moss y Howlin (2009). A pesar de la alta penetrancia de estas alteraciones genéticas, estas formas de autismo sindrómico son infrecuentes, llegando a explicar entre el 2% y el 20% de los casos de TEA (Bourgeron,

2016; Chen et al., 2015) y para algunos autores sólo explicaría el 25% de las dificultades sociales de estos casos (Geschwind y State, 2015).

Otros estudios genéticos se centraron en encontrar, mediante análisis de ligamiento genético o *gene linkage*, alteraciones cromosómicas en familias con múltiples casos de TEA. Muchos de aquellos estudios, analizados con perspectiva, adolecen de fallos: técnicas cuestionables hoy en día, tamaño de la muestra insuficiente y poco poder estadístico. La mayoría de sus hallazgos no se han podido replicar (Abrahams y Geschwind, 2008; Warrier, Chee, Smith, Chakrabarti, y Baron-Cohen, 2015), salvo dos ligamientos: uno en el cromosoma 7q35 y otro en el cromosoma 20p13 (Werling, Lowe, Luo, Cantor, y Geschwind, 2014)

Con el nuevo milenio los estudios de secuenciación de genes candidatos en *loci* (posiciones fijas en un cromosoma que terminan la posición de un gen o un marcador genético) en los que se había observado deleciones o duplicaciones de segmentos cromosómicos en personas con TEA, permitió la identificación de tres genes relacionados con el autismo: NLGN3 y NLGN4X (Jamain et al., 2003) codifican proteínas transmembrana llamadas neuroliginas, y el SHANK3 es responsable de la codificación de una proteína post-sináptica de andamiaje que se une a las neuroliginas (Durand et al., 2007; Moessner et al., 2007)

El proyecto SFARI (*Simons Foundation Autism Research Initiative*) ha documentado más de 1000 genes relacionados con el autismo a través de estudios de secuenciación de genes candidatos. La mayoría de investigaciones que sustentan esta asociación se basan en el estudio de un número pequeño de variantes genéticas y, por lo general, en muestras de reducido tamaño (Warrier y Baron-Cohen, 2017). Un meta-

análisis realizado por Warrier y colaboradores (Warrier et al., 2015) pone en entredicho la evidencia de 552 de ellos.

La secuenciación del genoma humano en el año 2004 y los avances tecnológicos como los análisis de micromatrices cromosómicas o *Chromosomal Microarray Analysis* (CMA)(Tammimies et al., 2015) han permitido una mayor resolución en la detección de variantes cromosómicas de menor tamaño. Así, es posible detectar polimorfismos de un solo nucleótido o *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP), variaciones en el número de copias (deleciones y/o duplicaciones) o *Copy Number Variation* (CNV). Estas alteraciones pueden ser heredadas o esporádicas (*de novo*). A su vez, las variaciones heredadas pueden clasificarse en comunes (presentes en más del 1% de la población) o raras (presente en menos del 1% de la población). A las variaciones de un solo nucleótido raras, se las denomina variaciones de un solo nucleótido o *Single Nucleotide Variant* (SNV). La mayor parte del genoma de un individuo está formado por variaciones comunes (Gillberg et al., 2019). Nuevas técnicas desarrolladas en los últimos diez años conocidas como técnicas de secuenciación masiva o *Next Generation Sequencing* (NGS)(Behjati y Tarpey, 2013), con capacidad para explorar la totalidad de los genes sin necesidad de establecer cadenas de búsqueda previas, han potenciado el entendimiento del papel que juegan tanto las alteraciones comunes como las alteraciones raras en la etiología del autismo (Jeste y Geschwind, 2014).

Desde un punto de vista filogenético, las alteraciones comunes están sometidas a una gran presión evolutiva, por lo que cabe esperar que su efecto negativo en la supervivencia sea mínimo. Por el contrario, las variaciones raras pueden generar alteraciones biológicas con graves consecuencias que dificultarían su propagación, como en el caso de los síndromes mendelianos descritos anteriormente (gran penetrancia y poca frecuencia)(Geschwind y State, 2015). Este principio sustentó la teoría '*Common*

Disease-Common Variant’ que defiende que la susceptibilidad en trastornos comunes se asienta en alteraciones comunes en el genoma con un pequeño riesgo asociado a cada una de ellas y cuya combinación posiciona a una persona dentro de una distribución poblacional en la que, superando un determinado umbral, adquiere el diagnóstico de trastorno (Hemminki, Försti, y Bermejo, 2008). Sin embargo, un estudio enmarcado dentro de la genética molecular cuantitativa (estudia la heredabilidad de fenotipos distribuidos de manera continua en base a características moleculares del genotipo) han estimado que los polimorfismos de un solo nucleótido (variantes comunes) son responsables del autismo en un 40% en familias afectadas en un solo miembro, llegando hasta un 60 % en familias con más de un caso de autismo (Gaugler et al., 2014). Otros estudios previos, con la misma metodología, estimaron el riesgo genético producido por alteraciones comunes entre un 15% y un 40% (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium et al., 2013; Klei et al., 2012). Cinco estudios de asociación del genoma completo o *Genome-Wide Association Study* (GWAS), empleando cohortes familiares, estudiaron la relación entre alteraciones comunes y el diagnóstico de TEA identificando dos *loci* de riesgo entre los genes CDH10 and CDH9 en 5p14.1 y también dentro del gen MACROD2 (J. A. Chen et al., 2015). Un meta-análisis de estudios GWAS que incluía a más de 16.000 familias con autismo sólo pudo encontrar un número pequeño de SNP con significación estadística en el locus 10q24.32 que incluía genes como el PITX3 (relacionado con la diferenciación neural) y el CUEDC2 (asociado a habilidades sociales) (The Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium, 2017). La contribución por tanto de las alteraciones comunes a la etiología del autismo es innegable. Sin embargo, dado que se desconocen las causas que producen estas mutaciones, su alto número (más de 100.000) y el pequeño riesgo relativo de cada una de ellas (odds ratio <2) (Gillberg et al., 2019), la mayoría del conocimiento genético

sobre el autismo deriva de estudios que han identificado alteraciones raras, *de novo* y de alta penetrancia (Bourgeron, 2015).

Los estudios con cohortes familiares mediante GWAS revelan que entre un 3,6% y un 8,8% de personas diagnosticadas de autismo presentan mutaciones *de novo* causantes del trastorno. (Gillberg et al., 2019). Además, los portadores de estas alteraciones *de novo* tienen mayor probabilidad de desarrollar tanto un retraso motor en la infancia como una discapacidad intelectual con pérdida de lenguaje (Bishop et al., 2017). Entre un 5% y un 15% de los afectados por TEA presentan variaciones del número de copias *de novo* frente al 2% de la población general (Bourgeron, 2015). En los últimos años se han identificado variaciones de un solo nucleótido (SNV) *de novo* en más de 100 genes (Yuen et al., 2015), siendo el gen CHD8 el que mayor número de SNV alberga caracterizando un subtipo concreto de autismo dentro del espectro (Bernier et al., 2014). Geschwind y State (2015) sintetizan las claves consensuadas en la literatura respecto a las mutaciones *de novo*: mayor porcentaje de ocurrencia en los casos de autismo simple frente a la población normal; dada su escasez en población no afectada, cuando varias alteraciones de este tipo se identifican dentro de un mismo gen en casos de autismo, este adquiere una importancia relevante en el estudio del trastorno (se estima que entre 400 y 1000 genes puedan suponer un factor de riesgo); la funcionalidad de los genes así identificados es heterogénea; el número de SNV se incrementa con la edad del padre, y la aquellos asociados al TEA se presentan frecuentemente en los cromosomas paternos; el riesgo asociado a SNV es similar al de CNV. En cuanto a las mutaciones raras heredadas, presentes en ambos progenitores, se estima que están presentes en el 3% de los casos de TEA. En los casos masculinos de autismo, el riesgo de mutaciones que suponen una pérdida de funcionalidad en el cromosoma X es una vez y media mayor que en varones no afectados (Krumm et al., 2015). Se estima que entre el 10% y 15% de los casos de TEA están

producidos por una sola alteración genética (CNV, SNV) con penetrancia suficiente para causar la sintomatología asociada (Bourgeron, 2015).

En definitiva, el mosaico genético del TEA parece estar tejido en una intrincada interacción entre mutaciones comunes que formarían la mayor parte del sustrato genético poblacional y las alteraciones raras y *de novo* que varían de manera diferenciada entre individuos. Así, distintas combinaciones entre ambos elementos podrían dar lugar a diferentes niveles de riesgo del desarrollo del trastorno. En algunos casos, una simple mutación de gran penetrancia desencadenará la sintomatología característica del autismo y en otros casos será la aportación de miles de variantes comunes la responsable del mismo. Una tercera opción resalta la capacidad de las variantes comunes para compensar o mitigar el impacto de las alteraciones raras, determinando así, el resultado final (Bourgeron, 2015, 2016). Estas posibles configuraciones ponen de relieve el caleidoscopio genético de los casos de TEA y sustenta la diversidad de fenotipos encontrados en el bien denominado espectro autista.

A pesar de la gran complejidad presentada, se estima que se han identificado entre un 15% y un 20% de los genes relacionado con el TEA (Bourgeron, 2015; Krumm, O’Roak, Shendure, y Eichler, 2014; Schaaf y Zoghbi, 2011). Afortunadamente, las alteraciones genéticas encontradas parecen converger en determinados procesos moleculares que permiten esbozar la fisiopatología del autismo (Bourgeron, 2015; Chen et al., 2015; de la Torre-Ubieta, Won, Stein, y Geschwind, 2016; Geschwind, 2011; Huguet, Ey, y Bourgeron, 2013; Pinto et al., 2014). Estos procesos involucran proteínas relacionadas con la regulación de la cromatina (interviene en la expresión de genes), la plasticidad neuronal (Bourgeron, 2015) y la homeostasis sináptica (Ansel, Rosenzweig, Zisman, Melamed, y Gesundheit, 2017; Krishnan et al., 2016; Mullins et al., 2016). Estas alteraciones impactan en las primeras etapas del desarrollo cortical (Parikshak et al.,

2013; Willsey et al., 2013) alterando la conectividad neuronal (Matthew K. Belmonte et al., 2004; Dinstein et al., 2011) sugiriendo lo que Geschwind y Levitt (2007) denominaron síndromes de desconexión. A su vez, las alteraciones en la actividad neuronal parecen regular el nivel y funcionalidad de los genes relacionados con el autismo (Gillberg et al., 2019). Mullins y colaboradores (Mullins et al., 2016) proponen una secuencia unidireccional de sucesos, que sin abarcar toda la complejidad de la etiología del TEA, sintetiza de manera clara y sencilla el rol inicial de la genética. Según esta, las alteraciones genéticas impactarían en la codificación de proteínas creando procesos fisiopatológicos a nivel neuronal que provocarían disfunciones en la conectividad cerebral dando lugar a las manifestaciones clínicas del trastorno

1.3.2. Factores ambientales

La investigación sobre los factores ambientales en el TEA se vio impulsado por el aumento de la prevalencia del trastorno en los últimos 20 años y la falta de total concordancia observada en gemelos monocigóticos (Hallmayer et al., 2011; Risch et al., 2014; Tick, Bolton, Happé, Rutter, y Rijsdijk, 2016a). El ambiente puede causar un gran impacto en el desarrollo cerebral y alterar procesos neurológicos como la diferenciación celular, la generación sináptica y la mielinización axonal (Lyall, Schmidt, y Hertz-Picciotto, 2014). Lyall y colaboradores (2017) revisaron recientemente los principales factores ambientales de riesgo acorde a las siguientes categorías: factores prenatales y perinatales, factores asociados al estilo de vida y dieta materna, consumo de drogas (alcohol y tabaco) y exposición a compuestos químicos ambientales.

Dentro del marco de los factores prenatales y perinatales la literatura destaca varios elementos. Una avanzada edad de los progenitores (madres mayores de 40 años y padres mayores de 50) incrementa el riesgo del trastorno (Gardener, Spiegelman, y Buka,

2011; Gardener, Spiegelman, y Buka, 2009; Idring et al., 2014; Reichenberg et al., 2006) siendo mayor la contribución paterna cuando la madre supera los treinta años de edad (Shelton, Tancredi, y Hertz-Picciotto, 2010). Zerbo y colaboradores (Zerbo, Yoshida, Gunderson, Dorward, y Croen, 2015) en un estudio con una cohorte de más de 45.000 nacimientos remarcaron la importancia del periodo intergenésico (tiempo que transcurre desde el nacimiento de un hijo hasta la concepción del siguiente) dado que, si este es menor de 12 meses o mayor de 72 meses el riesgo del recién nacido de padecer TEA es de entre dos y tres veces mayor en comparación con niños nacidos después de un intervalo de 36 a 46 meses. El intervalo inferior de riesgo está bien documentado en la literatura. El intervalo superior no goza del aval de tantos estudios (Lyall et al., 2017b). Lord y colaboradores (2018) apuntan que las características físicas del recién nacido (peso inferior a 1.500 gr o superar el percentil 95), como las del embrión (tamaño grande y pequeño), junto con los nacimientos prematuros (con menos de 32 semanas de gestación) parecen incrementar el riesgo (Lampi et al., 2012; Moore, Kneitel, Walker, Gilbert, y Xing, 2012), ligado a un desarrollo cerebral aberrante (Johnson y Marlow, 2014).

La investigación de las disfunciones inmunológicas en la fisiopatología del autismo es otra punta de lanza dentro de las alteraciones prenatales y perinatales. La configuración del sistema inmune del feto determina el resultado de la interacción entre este sistema y el sistema nervioso del individuo. Estes y McAllister (2015) proponen distintos factores de riesgo maternos (diabetes gestacional, edad, obesidad, enfermedades autoinmunes e infecciones) susceptibles de activar durante el embarazo, procesos inmunológicos que se manifiestan a través de cambios en las citoquinas (anti y pro inflamatorias), la activación de genes inflamatorios en la placenta y la generación de inmunoglobulina G (anticuerpos reactivos a proteínas fetales). Estos procesos alteran el desarrollo del sistema inmune, el repertorio de anticuerpos, el sistema endocrino y la

microbiota intestinal del feto, lo que en última instancia provocaría la sintomatología propia del TEA.

Las posibilidades de recibir un diagnóstico de TEA se incrementan en un 50% en niños cuyos padres tienen una enfermedad autoinmune (Keil et al., 2010; McDougale et al., 2015). La asociación entre infecciones maternas y TEA saltó a la palestra tras el aumento de la incidencia de casos observados en hijos de madres embarazadas expuestas a la pandemia de rubeola que asoló Estados Unidos en 1964 (Chess, 1971; Swisher y Swisher, 1975). Los internamientos hospitalarios por infecciones en mujeres embarazadas aumentan la probabilidad de la aparición del trastorno independientemente del origen de la infección, vírica o bacteriana (Lee et al., 2015; Zerbo, Qian, et al., 2015). De los posibles casos de infección, la producida por el citomegalovirus es conocida por sus consecuencias teratogénicas en los procesos de migración neuronal, asociados con el autismo y otros trastornos neurológicos (Engman et al., 2010, 2015). El momento del contagio durante el embarazo no parece jugar un papel nimio. Así lo puso de manifiesto un estudio danés, en la que emplearon una cohorte de nacimientos, en el que la ocurrencia de una infección vírica materna acontecida durante el primer trimestre de gestación, predijo los diagnósticos posteriores de TEA (OR ajustado 1.37, 95% CI 1.28–1.47) (Atladóttir et al., 2010), incrementándose en dos, la tasa de diagnósticos y en tres, si las madres padecieron procesos febriles con una duración mayor a una semana (Atladóttir, Henriksen, Schendel, y Parner, 2012). Además, padecer varias infecciones durante el embarazo incrementa también las posibilidades del diagnóstico (OR ajustado 1.36, 95% CI 1.05-1.78) (Zerbo, Qian, et al., 2015). La importancia de la respuesta inmunológica de las madres, concretamente la generación de anticuerpos que atacan el desarrollo del fetal (Braunschweig y Van de Water, 2012; Fox-Edmiston y Van de Water, 2015) ha sido corroborada con estudios de animales mediante la inserción de inmunoglobulina G,

procedente de madres de niños autistas (Estes y McAllister, 2015). En ratones, se ha observado un incremento de patrones o conductas repetitivas junto con alteraciones en los comportamientos de aproximación social (Camacho et al., 2014; H. S. Singer et al., 2009). Primates no humanos manifiestan un decremento de las interacciones recíprocas y aproximaciones sociales inadecuadas (Camacho et al., 2014; Martin et al., 2008).

La primera asociación entre el consumo de fármacos durante el embarazo y el autismo en el ámbito científico la realizó Strömland y colaboradores (1994). Reportaron un incremento en la tasa de casos de TEA en adultos cuyas madres estuvieron expuestas a la talidomina, fármaco comercializado desde finales de los años 50 hasta principios de los 60, dirigido a paliar las náuseas y vómitos propios de los primeros meses de embarazo (hiperémesis gravídica), empleado también como sedante. El ácido valproico (prescrito como antiepiléptico y estabilizador del estado del ánimo en epilepsia y trastorno bipolar respectivamente), supone un incremento del riesgo bien documentado generando, ora rasgos propios del autismo ora el propio trastorno en sí, en personas expuestas al compuesto durante su gestación (Bromley et al., 2013; Christensen et al., 2013; Veiby et al., 2013). Lo mismo ocurre con la exposición a antihistamínicos cuyo principio de acción implica agonistas adrenérgicos β -2 (Gidaya et al., 2016; Su et al., 2017). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), uno de los antidepresivos de uso más común frente a la depresión, han generado controversia en la literatura al concurrir estudios a favor y en contra de establecer como factor de riesgo la exposición fetal a este tipo de medicamentos (Gentile, 2015). Recientemente un estudio bien controlado realizado por Brown y colaboradores (2017), sugieren de manera inequívoca que los ISRS durante el embarazo no suponen un factor de riesgo para el TEA.

El estado nutricional de la progenitora es otro de los aspectos a tener en consideración en este apartado dado que influye en el neurodesarrollo del feto.

Principalmente dos agentes obran, ambos por defecto, efectos adversos en relación al TEA: el ácido fólico y la vitamina D. La deficiencia de ácido fólico se asocia a alteraciones en los tubos neurales del embrión (antecedentes del futuro sistema nervioso) (Black, 2008). Schmidt y colaboradores (2012) apuntaron el incremento en el riesgo a través de un estudio con la base de datos CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment). Diferentes estudios estiman en un 40% la reducción del riesgo de TEA con la administración materna de suplementos de ácido fólico durante el periodo perinatal (Schmidt et al., 2011; Surén et al., 2013). Una revisión bibliográfica concluía, tras analizar 11 estudios epidemiológicos, que la falta de ácido fólico es un factor plausible de riesgo del TEA (DeVilbiss, Gardner, Newschaffer, y Lee, 2015) aunque, recientemente, un estudio advierte de las consecuencias adversas derivadas de la ingesta de dosis excesivas durante el embarazo (Wiens y DeSoto, 2017). El otro protagonista, la vitamina D, es un neuro-esteroide con importancia en la proliferación y diferenciación celular, la inmuno-modulación, la neurotransmisión y la génesis de esteroides, en un cerebro en desarrollo (Gillberg et al., 2019). Su deficiencia prenatal se relaciona con alteraciones en diferentes mecanismos neurobiológicos que en último término pueden incrementar el riesgo de autismo (Ali, Cui, y Eyles, 2018; Fernell et al., 2015; Vinkhuyzen et al., 2017) por lo que algunos autores sugieren el uso de compuestos suplementarios durante el embarazo como medida de prevención (Magnusson et al., 2016).

El consumo de alcohol durante el embarazo puede provocar alteraciones cerebrales en el feto que pueden cristalizar en distintos trastornos del neurodesarrollo (Landgren, Svensson, Stromland, y Andersson Gronlund, 2010). De hecho, algunos individuos diagnosticados con trastornos del espectro alcohólico fetal (TEAF) presentan disfunciones cognitivas y comportamentales propias del autismo (Stevens, Nash, Koren,

y Rovet, 2013). Sin embargo, un estudio danés, realizado con una cohorte de 80.522 niños y sus madres, no encontraron una asociación clara entre el consumo de alcohol y el riesgo de TEA (Eliassen et al., 2010). Respecto a las consecuencias del consumo de tabaco durante el embarazo, un meta análisis que analizó datos de 15 estudios no encontró una asociación clara entre la exposición a la nicotina y el TEA (Rosen, Lee, Lee, Yang, y Burstyn, 2015). Este resultado ha sido respaldado por recientes investigaciones que emplean diferentes aproximaciones (Caramaschi et al., 2018; Jung, Lee, McKee, y Picciotto, 2017).

En el pasado existió cierta preocupación respecto a la responsabilidad de las vacunas en el trastorno de TEA. La voz de alarma surgió tras la publicación de un artículo del Dr. Andrew Wakefield en la prestigiosa revista científica *The Lancet* (Wakefield et al., 1998). En él, se sugería la posible vinculación causal entre la vacuna triple vírica (inmuniza frente al sarampión, las paperas y la rubéola) y los tipos de autismo (entre otros trastornos generalizados del desarrollo) que debutan con regresión de funciones cognitivas y motoras. Posteriormente se demostró que los datos habían sido falseados. La revista se retractó públicamente (Lancet, 2010) y el famoso doctor cambió su licencia médica por un sonado escándalo. Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado de manera inequívoca que no existe una conexión entre la triple vírica y el autismo como manifiesta la revisión sistemática de Demicheli y colaboradores (2012) y la investigación de la Academia Nacional Estadounidense de las Ciencias (Stratton et al., 2011).

En la última década, una de las ramas del árbol etiológico que más ha crecido es el estudio epidemiológico de la relación entre los tóxicos ambientales y el trastorno del espectro autista. La investigación abarca un amplio rango de elementos: desde la polución ambiental, hasta el escrutinio de metales pesados y pesticidas. También se ha centrado el foco en las injerencias que estos compuestos químicos producen en procesos

endocrinos e inmunitarios con graves consecuencias en el neurodesarrollo (Lyall et al., 2017b). Dentro de la contaminación ambiental el acento se ha puesto en los denominados contaminantes criterio (monóxido de carbono, plomo, dióxido de nitrógeno, ozono, partículas en suspensión y el dióxido de azufre), adjetivados así porque existen normas que regulan sus concentraciones admisibles en el aire, al considerarse perjudiciales para la salud. Varios estudios apuntan un incremento del riesgo de autismo producido por exposición al dióxido de nitrógeno y a partículas en suspensión de un diámetro inferior a 10 micras (Becerra, Wilhelm, Olsen, Cockburn, y Ritz, 2013; Volk, Lurmann, Penfold, Hertz-Picciotto, y McConnell, 2013). Algunos estudios llegan a señalar el tercer trimestre de embarazo como el periodo más sensible a dicha exposición (Kalkbrenner et al., 2015; Raz et al., 2015). Sin embargo, existen investigaciones que contradicen estos estudios (Gong et al., 2014; Guxens et al., 2016). La revisión sistemática efectuada por Rossignol y colaboradores (2014) desvela un plausible incremento del riesgo del trastorno propiciado por la exposición fetal a pesticidas organoclorados (principalmente dicofol y endosulfán) y organofosforados (clorpirifós). Algunos de los estudios revisados reportan un incremento en la probabilidad de la presencia del TEA entre dos y cinco veces mayor. Otra revisión de la evidencia epidemiológica entre tóxicos ambientales y autismo expone que ciertos compuestos volátiles orgánicos como el cloruro de metileno, el tricloroetileno y el estireno pueden una relación causal con el autismo (Kalkbrenner, Schmidt, y Penlesky, 2014). Este mismo trabajo no encuentra una relación lo suficientemente sólida para los metales pesados y TEA, a pesar de estar bien documentado el efecto teratogénico del plomo y el mercurio (Mendola, Selevan, Gutter, y Rice, 2002), en parte debido a la falta de investigaciones de mayor envergadura.

1.4. TEORÍAS COGNITIVAS SOBRE EL AUTISMO

El punto de partida del estudio del autismo surge tras los trabajos pioneros de Kanner (1943) fundamentalmente y Asperger (1944). El desarrollo histórico-teórico del autismo ha culminado con multitud de teorías, algunas de ellas hoy desechadas por falta de evidencia empírica, mientras que otras han tenido un mayor recorrido y han sido reformuladas y completadas a lo largo de los años. Algunas son más de corte generalista mientras que otras se centran en la explicación de déficits específicos del autismo. En general, todas las teorías arrojan algo de luz a la hora de entender las características psicológicas de las personas con autismo. De igual modo, todas tienen sombras dejando muchas preguntas sin resolver.

Pese a la proliferación de nuevas teorías en la literatura científica no existe, a fecha de hoy, una teoría global capaz de explicar la amplitud de manifestaciones y déficits del autismo. Más bien, se asume que todas estas teorías van tejiendo un cuerpo teórico cada vez más relacionado entre sí, que poco a poco dan cuenta de las múltiples y complejas interacciones de las casusas del autismo (Zimmerman, 2008).

En general, adoptando un punto de vista neuroconstructivista del desarrollo, todas ellas centran sus esfuerzos en identificar los mecanismos y procesos psicológicos alterados en el autismo, considerando la heterogeneidad de sus manifestaciones, así como su sustrato neurobiológico.

Establecer una clasificación de las distintas teorías que abordan el autismo no es tarea fácil. Una clasificación sencilla y útil, como señalan Palomo (2017) y Belinchón (1995), es ubicarlas en función de su nivel de análisis como propone Marr (1982). Este autor formula tres niveles de análisis: un nivel experiencial o conductual, un nivel representacional o cognitivo y un nivel fisiológico o biológico.

Si bien el autismo se define por sus manifestaciones conductuales y, hoy sin ninguna duda se reconocen las bases biológicas del trastorno, es especialmente relevante tal y como sostienen Lind y Williams (2011) desvelar los procesos psicológicos o cognitivos que median entre el genotipo y la expresión fenotípica del trastorno. Por ello se presentan brevemente las principales teorías que se ubican en el nivel cognitivo o psicológico y que tienen un claro componente ontogenético

Algunas de las explicaciones psicológicas más importantes y clásicas sobre el autismo son la alteración de la teoría de la mente, déficit de coherencia central, alteración innata de las pautas de relación afectiva y alteración de la función ejecutiva.

1.4.1. Déficit mecanismo de Teoría de la Mente o déficit Metarrepresentacional

Baron-Cohen, Leslie y Frith (1985), publicaron un trabajo pionero que derivó en uno de los modelos más prolíficos sobre el déficit principal del autismo, asociado con las dificultades de relación social. Postularon que estas dificultades se debían a un déficit en la Teoría de la Mente.

Por Teoría de la Mente se entiende la capacidad de atribuir estados mentales a uno mismo y a otros con el propósito de predecir y explicar el comportamiento (Premack y Woodruff, 1978). Esta capacidad evolutiva significativamente desarrollada en humanos se especializa en la capacidad de atribuir intenciones, deseos y estados mentales a los otros, sabiendo que pueden diferir de los de uno mismo. Atribuir la intencionalidad de la conducta y estados mentales en los otros es fundamental para entender el mundo social.

La forma clásica de evaluar la Teoría de la Mente es a través de la *tarea de la falsa creencia*. Estos autores elaboraron cuidadosamente la conocida tarea de Sally–Anne que fue aplicada tanto a niños con autismo como a niños sin autismo. En ella al niño se le

presenta dos muñecas, Sally y Anne que están jugando con una canica, Sally coloca la canica en una cesta y sale de la habitación en la que se encuentra, momento que aprovecha Anne para cambiar de posición la canica y guardarla en una caja. Sally regresa y al individuo se le pregunta en qué caja buscará la canica Sally. Si el sujeto responde que la buscará dónde Sally guardó inicialmente la canica, se da por superada la prueba. En caso de responder que está en la caja en la que guardó Anne, no la supera. Superar la tarea supone que el sujeto es capaz de representar e inferir el estado mental de otras personas, entendiendo que Sally buscará la canica en base a su creencia y no en base a la realidad (que está en la otra caja).

Los resultados señalaron que aproximadamente el 80% de los niños con autismo no superaron la prueba, a pesar de que la media de la edad mental de los participantes con autismo era 5.5 años. Para asegurarse de que el fallo no se debía a un problema de cociente intelectual (CI), administraron también la tarea a un grupo de niños con Síndrome de Down con CI equivalente al grupo autista. El rendimiento del grupo con Síndrome de Down fue similar al del grupo normotípico, donde el 85% y el 80%, respectivamente, de los sujetos superaron la prueba.

El desarrollo ontogenético de la Teoría de la Mente fue ampliamente estudiado por una de las autoras iniciales Leslie (1987) y aproximadamente a edad de cuatro años los niños normotípicos superan la prueba.

Para esta autora el desarrollo de la Teoría de la Mente tiene distintos precursores como son las atribuciones de intenciones, la adopción de perspectivas y el seguimiento de la mirada, que se desarrollan entre el primer y segundo año de vida (o año y medio según otros autores). Durante este periodo el niño representa mentalmente la realidad tal y como es o como acontece y las denomina “representaciones primarias”. En torno a los

18 meses, empezamos a construir “representaciones de segundo orden”. Con el ejemplo de un niño que observa a su madre jugar con un plátano como si fuera un teléfono, la autora explica que, para entender la conducta de la madre el niño debe, además de tener la representación primaria del plátano y del teléfono, generar una nueva representación que le permita representar el plátano como si fuera un teléfono. Esta nueva representación se genera a través de la conducta que los otros realizan sobre representaciones primarias que el niño ya posee. Estas representaciones de segundo orden las denomina metarrepresentaciones o *M-representations* (Leslie y Roth, 1993). Son metarrepresentaciones en la medida en que el niño puede hacer “representaciones” de representaciones, ya sea de su propio estado mental o de las representaciones de otras personas. En definitiva, el niño puede pensar en qué está pensando otra persona y manipular sus propias representaciones dando así paso, por ejemplo, al juego de ficción.

Que gran parte de los niños con autismo no superaran la tarea se vinculó con un déficit específico en el desarrollo de la teoría de la mente (Baron-Cohen, 1995), una ceguera mental que les incapacita para “leer” o entender la mente de otras personas. Dicho de otro modo, serían incapaces de generar metarrepresentaciones. Este déficit sería responsable de las alteraciones principales en el desarrollo social y comunicativo, la falta de empatía y dificultades de imitación. También explicaría las dificultades para comprender el engaño, el sarcasmo, las bromas, la literalidad del lenguaje, las dificultades en atención conjunta, (Leslie y Happé, 1989) y en el juego de ficción.

Esta teoría ha tenido un desarrollo espectacular durante las últimas tres décadas y ha evolucionado en distintos posicionamientos teóricos sobre qué se entiende por Teoría de la Mente. En general, investigaciones posteriores replican los resultados iniciales, asumiendo que las alteraciones en la esfera social y comunicativa se deben a un déficit primario en la teoría de la mente (Baron-Cohen, 1995, 2000), aunque el debate sobre si

es primario o es consecuencia de otros déficits aún más básicos en procesos ejecutivos y motivacionales relacionados con la orientación y atención hacia estímulos sociales (Dawson et al., 2002; Schultz, 2005), sigue latente.

La Teoría de la Mente no está exenta de críticas. Resumidamente, el déficit en el mecanismo de la Teoría de la Mente, no parece que tenga un carácter universal en relación al autismo, porque, si bien la mayoría de los niños no superaban la tarea de la falsa creencia, otros sí la superan. (F. G. E. Happé, 1994). Además, se añade el hecho de que otros niños sin autismo, pero con otro tipo de discapacidad también tienen problemas a la hora de superar la tarea de la falsa creencia. Tal y como reportan Lind y Williams, (2011), se han encontrado dificultades en superar tareas de la falsa creencia en niños con sordera congénita, ceguera congénita y otros trastornos del desarrollo.

Baron-Cohen trata de solventar algunas de las críticas recibidas con extensiones de la teoría de la Mente como la teoría del cerebro masculino extremo (Baron-Cohen, 2002) y la teoría Empatía-Sistematización (Baron-Cohen, 2002,2009, 2010).

1.4.2. Teoría de Coherencia Central Débil

La teoría de la Coherencia Central Débil, fue propuesta por Frith (1989(Frith, 1991), 2003) como modelo alternativo a la Teoría de la Mente para, inicialmente, tratar de explicar dificultades de procesamiento de orden superior relacionadas con aspectos simbólicos, sociales y comunicativos, así como la insistencia en la invarianza, presentes en las personas con autismo. Esta autora, basándose en el enfoque de la psicología de la Gestalt, define la coherencia central como la tendencia del sistema cognitivo de integrar la información en representaciones de alto nivel con significado. Esto es, la tendencia a procesar toda la información de manera global, considerando el contexto, para elaborar una foto global o panorámica con significado.

Según Frith (2003) las personas con autismo tienen disminuida esta capacidad, *coherencia central débil*, por lo que “los árboles les impedirían ver el bosque”. Es decir, tienen dificultades en integrar los detalles de la experiencia que les impide generar una comprensión global del mundo. En su lugar procesan los elementos de información de forma aislada, lo que daría cuenta de algunas fortalezas o islotes de capacidad presentes en muchos perfiles cognitivos de los autistas.

Coherencia central engloba dos capacidades diferentes, una *coherencia perceptiva*, que es la habilidad de procesar patrones visuales de manera global y una *coherencia conceptual* encargada de integrar la información dentro dado un contexto (López y Leekam, 2003). En relación a la coherencia perceptiva, existen abundantes estudios que apuntan a un rendimiento mayor en los niños con autismo frente a niños sin autismo, en tareas que exigen un procesamiento más localizado que global, como son la tarea de los cubos de la prueba de inteligencia de Wechler (2003) (Lockyer y Rutter, 1970; Shah y Frith, 1983, 1993) o la tarea de las figuras enmascaradas (Witkin, Oltman, Raskin, y Karp, 1971; Edgin y Pennington, 2005; Jarrold, Gilchrist, y Bender, 2005; Pellicano, Maybery, Durkin, y Maley, 2006) o que se ven menos afectados por ilusiones ópticas Happé (1996).

Por el contrario, en tareas dónde el procesamiento global prima sobre el procesamiento local, el rendimiento de los niños con autismo empeora frente a niños normotípicos. Un ejemplo de estas tareas son las tareas de reconocimiento facial (Davies, Bishop, Manstead, y Tantam, 1994; Gepner, De Gelder, y De Schonen, 1996).

Atendiendo a la coherencia conceptual, son muchos los estudios que evidencian dificultades de niños con autismo en tareas donde se requiere integrar información en su contexto. Tareas de comprensión de textos o completar frases incompletas, (Frith y

Snowling, 1983; Happé, 1997; Jolliffe y Baron-Cohen, 1999; López y Leekam, 2003) son ejemplos donde el rendimiento de los niños autistas es menor.

Aunque inicialmente, la *teoría de coherencia central débil* se definió como un déficit primario y central, a la hora de extraer significado y procesar de manera global, son varias las críticas a las que se enfrenta la teoría. En primer lugar, una superioridad en el procesamiento de la información local, no necesariamente implica la existencia de un déficit en la capacidad de procesar patrones visuales globales (López y Leekam, 2003). En segundo lugar, si el déficit fuera central, supondría que tanto la coherencia conceptual como la perceptual se verían afectadas, hecho que no siempre ocurre. (López y Leekam, 2003). Al igual que ocurre en la Teoría de la Mente, la coherencia central débil no está presente en todos los niños con autismo y explica bien algunas de las manifestaciones típicas en el autismo, pero no otras como por ejemplo, las relativas a la esfera social (Teunisse, Cools, Van Spaendonck, Aerts, y Berger, 2001). Perfiles similares de procesamiento se han encontrado en otros trastornos (Bölte, Holtmann, Poustka, Scheurich, y Schmidt, 2007)

En la actualidad la teoría se concibe no tanto como un déficit, sino como un estilo cognitivo (Happe, 1999). El nivel de procesamiento se distribuye a lo largo de un continuo local-general, o coherencia central débil-fuerte, en la que los individuos con autismo manifiestan una preferencia o sesgo hacia el procesamiento local o de detalles (Booth y Happé, 2010)

Explicaciones alternativas a la teoría de la coherencia central débil, son la teoría de la fortaleza perceptual de Morton (Mottron y Burack, 2001 ; Mottron, Burack, Dawson, Soulières, y Hubert, 2001), la teoría del déficit en unión temporal.. (Boucher y Rippon (2002). Las bases neuropsicológicas de la teoría de la coherencia central débil se

centran en una posible reducción de la conectividad funcional a nivel cerebral (Castelli, 2002; Just, Cherkassky, Keller, Kana, y Minshew, 2007).

1.4.3. Teoría de la Disfunción Ejecutiva

El término “función ejecutiva” es un término amplio que, a modo de paraguas, engloba una serie de funciones o procesos cognitivos de orden superior que tendrían su ubicación anatómica en los lóbulos frontales, y que serían responsables de regular el pensamiento y la conducta. La vaguedad a la hora de definir cuáles son exactamente esos procesos enmarcados como función ejecutiva, será una de las principales críticas a las que se somete la teoría.

La propuesta de Ozonoff y colaboradores (1994) definen a la función ejecutiva como un constructo cognitivo que se emplea para describir la conducta dirigida a metas, orientado a futuro. Se incluyen los procesos de planificación, monitorización y generación de conductas, inhibición de respuestas prepotentes, la búsqueda organizada, la flexibilidad y la memoria de trabajo. Todos los procesos vinculados a función ejecutiva comparten la peculiaridad de que se desligan del contexto externo o inmediato para guiar la acción a través de representaciones internas o modelos mentales.

La hipótesis que se plantea es la posible existencia de un déficit a nivel ejecutivo basándose en la “metáfora frontal” que intuitivamente relacionaban las similitudes cognitivas y conductuales entre pacientes con daño neurológico en los lóbulos frontales y las personas con autismo (Hughes, Russell, y Robbins, 1994; Pennington y Ozonoff, 1996).

La disfunción ejecutiva podría explicar el patrón restrictivo, repetitivo y estereotipado de intereses y comportamientos. Dificultades en planificar, generar y

monitorizar comportamientos serían los responsables de la tendencia a repetir las mismas conductas y de la falta de imaginación para varias o generar otras nuevas (Turner, 1999). El déficit en generación explicaría también la ausencia de juego simbólico (Jarrold, 2003). Las dificultades en atención conjunta se explicarían por las limitaciones en flexibilidad y cambio de set atencional que serían las responsables de la incapacidad de cambiar el propio foco atencional y dirigirlo, o hacerlo coincidir con el foco atencional de otra persona (McEvoy, Rogers, y Pennington, 1993).

Existe abundante literatura que reporta un peor rendimiento en tareas que evalúan función ejecutiva en personas con autismo, como es el Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST) (Hill, 2004). Sin embargo estos resultados no siempre han sido replicados (Nydén, Gillberg, Hjelmquist, y Heiman, 1999). La teoría del déficit en función ejecutiva comparte el mismo problema que las teorías mencionadas anteriormente ; déficits en la función ejecutiva se encuentran también en otros trastornos como el Trastorno por déficit de Atención e hiperactividad, el trastorno de Tourette, esquizofrenia y dislexia (Pennington y Ozonoff, 1996; Ozonoff et al., 1994), por lo que no parece que el déficit en función ejecutiva sea exclusivo de la esfera autista.

Otro problema que plantea es que, pese a que el déficit pueda estar presente, no se especifica claramente cuál o cuáles funciones o procesos psicológicos se ven afectados dentro de las funciones ejecutivas, el peso específico de cada una de ellas y su forma de relación. Algunos autores señalan (Bowler, 2007) que las tareas tradicionalmente empleadas en la evaluación de la función ejecutiva, no son “puras” en el sentido que demandan distintos procesos psicológicos, y no todos se ven afectados en las personas con autismo (Pennington y Ozonoff, 1996).

1.4.4. Teoría Afectivo Social

Las teorías vistas hasta ahora centran su interés en aspectos cognitivos, obviando o minimizando el papel que los aspectos emocionales tienen en el autismo. Quizás, la falta de estudio de los aspectos emocionales en la esfera autista se deba en parte al vertiginoso auge de la ciencia cognitiva durante los años 80 y en parte al abandono de las teorías psicoanalíticas imperantes durante los años en el que el autismo fue inicialmente descrito, como son Teorías de la Fortaleza Vacía de Bruno Bettelheim (1967) que acuñó el desafortunado término de “madres nevera” y la teoría de Eveloff (1960), por citar algunas. Estas teorías partían de la idea de que el autismo era una alteración emocional heredada de los padres, que se caracterizaban por ser fríos, desvinculados y rígidos, y recogen la idea apuntada, por Kanner (1943), de que las pautas de relación maternofiliales podían estar en la base del autismo.

Hobson (1993) en su teoría afectivo social o intersubjetiva, sin negar la importancia que los procesos cognitivos tienen en el autismo, atribuye el papel que la emoción tienen en el desarrollo de las relaciones interpersonales como déficit primario de las personas con autismo. Los déficits cognitivos y sociales surgen como resultado de un fallo innato en la comprensión emocional y de las relaciones interpersonales.

Este autor señala que la capacidad de conectar intersubjetivamente con otras personas mediante la coordinación recíproca de emociones es el requisito inicial para comprender la mente propia y la de los otros. En otras palabras, la experiencia individual de relaciones moldeadas afectivamente y coordinadas intersubjetivamente con otras personas permite la captación conceptual de “las mentes”.

Tal y como la definió Trevarthen (1970) la Intersubjetividad es la capacidad innata de compartir nuestras propias experiencias subjetivas con otros. Es la capacidad de

compartir nuestra experiencia subjetiva con las experiencias subjetivas que las demás personas poseen. En torno a los dos, tres meses el bebé desarrolla la *intersubjetividad primaria*, interactuando diádicamente con el adulto y estableciendo pautas alternadas de acción, emoción o respondiendo corporalmente de una manera particular ante la presencia de los adultos. (Trevarthen, 1970). Aproximadamente entre los 9 y 12 meses se desarrolla la *intersubjetividad secundaria*. En este momento se produce una interacción triádica en la relación: el niño, el otro y el objeto son los protagonistas. Ahora el bebé viendo la dirección externa de las actitudes de los otros, el niño “triangula” sus propias actitudes dirigidas al objeto y puestas en conexión con el otro. Se producen una triangulación entre “dos actitudes psicológicas” y un solo “objeto” al que se refieren. El niño cuenta con condiciones para captar la diferencia entre lo que significa el objeto para él y lo que significa para otra persona.

Para Hobson (1993) Los niños autistas carecen de algún aspecto esencial de esa dotación biológica que permite que se produzca la coordinación intersubjetiva con otras personas y, por tanto, se ven privados de aquello que resulta necesario para adquirir el conocimiento de lo que son las personas y para comprender la mente. Al carecer de los componentes constitucionales básicos para interactuar emocionalmente con otras personas se ve limitada la participación en la esfera social. Como consecuencia se produce un fallo en el reconocimiento de que los demás tienen sus propias intenciones, deseos, sentimientos, pensamientos, etc., y se limita severamente la capacidad de abstraer y pensar simbólicamente. Este fallo contrario a lo que propone Leslie (1987), se produce antes de que el niño pueda generar metarrepresentaciones, indicando que el déficit intersubjetivo es anterior al déficit en Teoría de la mente. El déficit intersubjetivo (Hobson, Ouston, y Lee, 1988), daría cuenta de las dificultades para comprender y expresar emociones la falta de la comprensión del papel de la mirada en los intercambios

sociales y las dificultades para implicarse en conductas que requieren atención conjunta, así como las dificultades en imitación.

Algunas críticas que recibe la teoría (Palomo, 2017) es la escasa articulación de los mecanismos específicos alterados que propone y la ausencia de estudios empíricos que la validen. Se añade la crítica de que al suponer que se trata de una alteración del desarrollo, sería esperable encontrar más alteraciones durante los primeros meses de vida.

2. CONECTIVIDAD CEREBRAL

2.1. TIPOS DE CONECTIVIDAD CEREBRAL

Para emplazar adecuadamente el concepto de conectividad cerebral es necesario retroceder en el tiempo hasta la dicotomía surgida en el siglo XIX sobre la organización cerebral que sustentaba la cognición. Nos referimos a la distinción entre segregación e integración funcional, es decir entre locacionismo y conexionismo. Desde que Franz Josph Gall (1950) formulara la teoría de la frenología uno de los objetivos principales de la neurociencia ha sido la identificación de áreas cerebrales concretas asociadas a funciones cerebrales específicas.

Diversos descubrimientos a lo largo del tiempo, como las áreas responsables de la articulación del habla por Paul Broca (1861a,b) y de la comprensión del lenguaje por Karl Wernicke (1874), la identificación de las áreas somatosensoriales y motora en la corteza cerebral, y la observación de pacientes con lesiones cerebrales (Finger 1994; Compston 2009, 2011a,b, 2014), entre otros, fueron aportando el sustrato necesario para que desde este modelo de especialización funcional se generen modelos cognitivos que proponían la existencia de módulos de funcionamiento independientes regidos por disociaciones

simples o dobles entre ellos (Maestú, Pereda, y Del-Pozo, 2015). Los estudios de neuroimagen de las últimas décadas del siglo XX corroboraron la segregación funcional como un principio de la organización cerebral en humanos, en el que conjuntos de neuronas con propiedades funcionales comunes se agrupan en áreas especializadas (y posiblemente segregadas anatómicamente) para procesar información específica (Friston, 2011; 1994). Sin embargo, los mismos estudios sobre lesiones cerebrales (Absher y Benson, 1993) llevaron a Norman Geschwind (1965) a formular el concepto de síndromes de desconexión según el cual, las alteraciones en funciones de alto nivel responderían daños en las conexiones de asociación entre áreas producidos por lesiones en los tractos de materia blanca (Catani y ffytche, 2005), lo que de manera explícita refutaba el locacionismo como estandarte suficiente para la explicación de la organización cortical. Desde una perspectiva global, los síndromes de desconexión propuestos por Geschwind ayudaron al desarrollo de modelo de redes distribuidas y a las teorías conexionistas del funcionamiento cerebral.

En la actualidad, se entiende que los procesamiento de alto nivel requieren de una estructura que permita la integración funcional de las respuestas individuales de distintas regiones o redes especializadas distribuidas en una única respuesta funcional (Frackowiak, 2004). Se considera el cerebro como un sistema biológico complejo que implementa el uso de redes neuronales dinámicas como base para sustentar las funciones cognitivas manteniendo un equilibrio entre la integración y la especialización (Varela, Lachaux, Rodriguez, y Martinerie, 2001; Yuste, 2015).

La pregunta que se desprende de este planteamiento es ¿Cómo se produce esta integración de información? Una primera intuición nos situaría dentro del contexto de la conectividad anatómica o estructural en la que podríamos distinguir distintos niveles según su nivel de resolución espacial. Así, podríamos hablar de conectividad anatómica

a microescala, en la que partiendo de la sinapsis como eje principal de la comunicación neuronal encontramos la existencia microcircuitos neuronales interconectados a corta distancia dentro de la corteza cerebral. En un nivel intermedio o mesoescala podemos observar como estos microcircuitos se organizan en redes de columnas y minicolumnas formando comunidades neuronales que finalmente a un nivel de macroescala permite la comunicación a gran escala de estas comunidades, ubicadas en distantes áreas corticales, a través de haces de sustancia blanca (Rubinov y Sporns, 2010). La conectividad anatómica a macroescala suele estudiarse mediante técnicas de difusión de resonancia magnética o *Diffusion Weighted MRI* (DWI) e imágenes por tensor de difusión o *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) enfocadas principalmente al análisis de fibras y tractos de sustancia blanca. Ambos métodos son sensibles a la difusión de moléculas de agua a lo largo de las fibras de los axones (Le Bihan et al., 2001).

Como recogen Bastos y Schoffelen (2016), si vamos más allá de la dimensión espacial y nos centramos en la dimensión temporal, se ha propuesto que las oscilaciones neuronales proporcionan el mecanismo idóneo para la coordinación de información a nivel cerebral (Fries, 2005, 2015; Siegel, Donner, y Engel, 2012; W. Singer, 1999; Varela et al., 2001a). Estas oscilaciones reflejan las fluctuaciones sincronizadas y periódicas en la excitabilidad de grupos de neuronas locales (Buzsáki, 2012; György Buzsáki y Wang, 2012) que facilitan la transmisión de información entre dos áreas cerebrales cuando las oscilaciones de estas áreas están sincronizadas (Womelsdorf et al., 2007). La transmisión de información queda reflejada en los potenciales de acción. Estos, pueden organizarse temporalmente en ráfagas consecutivas de disparo o *bursts*, que a su vez, pueden producirse en determinados momentos de una oscilación temporal lo que puede incrementar la fiabilidad de la transmisión (Lisman, 1997) o contribuir a la sincronización entre áreas a larga distancia (Wang, 2010).

Existen diferentes técnicas de neuroimagen capaces de registrar las interacciones cerebrales a larga distancia. La resonancia magnética funcional (fMRI) se basa en la hemodinámica y aspectos metabólicos de la actividad neuronal. Otras técnicas electrofisiológicas como la electroencefalografía (EEG) y la magnetoencefalografía o (MEG) recogen la actividad de los potenciales postsinápticos (inhibitorios y excitatorios) localizados en las dendritas apicales de las neuronas piramidales (Hansen, Kringelbach, y Salmelin, 2010). Estas técnicas permiten la caracterización de la actividad neuronal, a partir de la cual es posible, mediante técnicas estadísticas, detectar patrones de sincronización entre regiones distantes.

Existen dos aproximaciones al acoplamiento funcional, según se pretenda cuantificar o no, la dirección de la interacción: La conectividad funcional y la conectividad efectiva. La conectividad funcional trata de capturar la interdependencia entre la actividad de distintas áreas cerebrales sin evaluar la dirección de la misma. No pretende determinar la dirección del flujo de información ni la dirección de la misma. Es, por tanto, una medida simétrica y no dirigida. Se evalúa a partir de la dependencia estadística entre dos series temporales (K. J. Friston, Frith, Liddle, y Frackowiak, 1991) y su objetivo es determinar la fuerza de la relación. Existen múltiples métricas bajo esta aproximación como la clásica correlación, la coherencia y la sincronización en fase entre otras. Por el contrario, la conectividad efectiva trata de establecer una causalidad estadística (Wiener, 1956) entre las series temporales estimando la dirección de la transferencia de información, siendo por tanto una medida asimétrica y dirigida. Métricas comúnmente empleadas en el análisis de la conectividad efectiva son la causalidad de Granger y la entropía de transferencia, entre otras. Existe una amplia literatura que revisa las métricas existentes sobre conectividad funcional (Bastos y Schoffelen, 2016; Pereda,

Quiroga, y Bhattacharya, 2005; Wang et al., 2014), efectiva (Hutchison et al., 2013; Niso et al., 2013) o ambas (Karl J. Friston, 2011; Karl, 1994).

2.2. TEORÍA DE REDES

Un paradigma reciente que ha irrumpido con fuerza en estudio de la conectividad cerebral, ya sea a nivel estructural, funcional o efectiva, es la *teoría de redes complejas* (Rubinov y Sporns, 2010) que se cimienta en la Teoría de Grafos (Crossley et al., 2014)

Desde esta perspectiva se considera que una red compleja es una descripción esquemática de un sistema compuesto de distintas partes que gozan de una especialización y estructura interna propia, que se define por sus elementos constitutivos y la interacción entre ellos. La red se compone de un conjunto de nodos o vértices (*nodes* o *vertex*) que se unen entre sí por medio de aristas o enlaces (*edges* o *links*) (Figura 1).

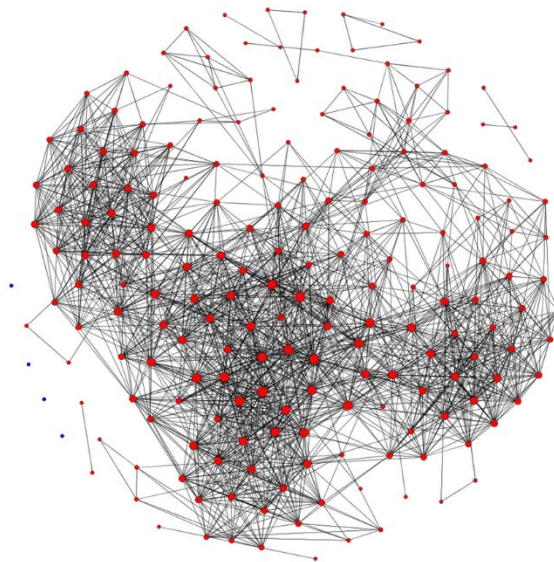


Figura 1. Ejemplo de red compleja. Fuente: Gao, (2013)

El tratamiento de la conectividad cerebral visto desde el paradigma de las redes complejas presenta varias ventajas (Rubinov y Sporns, 2010):

- Permite cuantificar de manera fiable las redes cerebrales (conectividad cerebral) con un pequeño número de medidas neurobiológicamente significativas y fácilmente computables.
- El análisis de redes permite explorar las relaciones de conectividad funcional y estructural, al definir de forma explícita conexiones anatómicas y funcionales utilizando el mismo mapeo de región cerebral.
- Las comparaciones de la topología de redes entre distintas poblaciones indican presuntas anomalías de conectividad entre distintos trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Dependiendo del nivel de análisis y tipo de conectividad, nodos y enlaces de red representan partes distintas del cerebro. Los nodos pueden representar desde áreas del córtex, en su nivel más amplio, hasta somas de neuronas aisladas en su nivel más específico. Estructuralmente los enlaces o aristas representarían desde axones hasta tractos de fibra que unen distintas áreas cerebrales. En su estudio funcional los enlaces pueden representar una correlación entre patrones de conectividad, por ejemplo.

Como refieren Rubinov y Sporns (2010) la naturaleza de los nodos y sus enlaces en las redes cerebrales se establece en función de las medidas de conectividad empleadas, las parcelaciones anatómicas y las combinaciones de métodos de mapeo cerebrales, determinando así la interpretación de la topología de la red. Dos son las condiciones que deben cumplir la definición de los nodos (Bullmore y Sporns, 2009), por un lado tiene que ser una parte del sistema claramente diferenciable del resto de las partes (independencia externa). Por otro lado, los nodos han de ser homogéneos, ser internamente coherentes (integridad externa).

Los tipos de redes complejas se pueden establecer en función de distintos parámetros, uno de ellos es clasificar las redes en virtud del tipo de enlaces o aristas. Por una parte, se distinguen enlaces binarios versus ponderados. Un enlace binario indica la presencia (1) o ausencia (0) de conexiones entre los nodos. Los enlaces ponderados, más flexibles, aluden a la fuerza de la conexión y no a valores todo o nada.

Otra clasificación basada en el tipo de enlaces establecidos se realiza atendiendo a la direccionalidad. Así pues, tenemos redes dirigidas en la que se detalla la dirección de las conexiones entre nodos. Puede ocurrir que el nodo *a* esté conectado con el nodo *c* pero que el *c* no esté conectado con el nodo *a*. Cuando no se especifica la dirección de las conexiones entre *a* y *c* se denominan redes no dirigidas.

En función de la complejidad de los enlaces encontramos redes aleatorias o *random*, *scale-free* y redes de mundo pequeño o *small world* (Figura 2). Las redes aleatorias responden a las redes aleatorias Erdős-Rényi (M. Kaiser, 2011) y se basan en la probabilidad *p* de que se establezcan enlaces entre dos nodos. Siendo *p* la probabilidad de que se establezca un enlace entre dos nodos, *q* se establece como la probabilidad de que no se establezca el enlace ($q = 1 - p$). Cada par de nodos tienen la misma probabilidad de ser conectados.

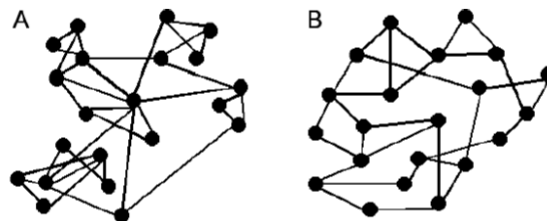


Figura 2. Ejemplos de redes *scale free*, (A), y *random* (B). Fuente: Kaiser, Martin, Andras, y Young (2007)

Este tipo de redes muestran una distribución de probabilidades de tipo Gausiana, que no se suele corresponder con redes complejas reales. Topológicamente estas redes se

caracterizan por no formar agrupaciones entre los nodos. Las redes tipo *Scale-free* se caracterizan por tener nodos con un número de enlaces elevados que tienden a conectarse entre sí, los denominados *hubs*. Los *hubs* son regiones que actúan como estaciones de relevo para el procesamiento de la información, conectando diferentes redes o regiones cerebrales (Tomasi y Volkow, 2011).

Las redes *small world*, muestran una topología en la que los nodos se agrupan formando *clusters*. Dentro del *cluster*, los nodos están densamente conectados entre sí mostrando *shortest paths* cortos. Es decir, el número de conexiones mínimo requeridos para ir de un nodo a otro es bajo si lo comparamos con una red aleatoria.

Considerando que una red compleja o grafo es una representación matemática compuesta de una serie de elementos discretos, nodos y sus relaciones, *aristas*; esta información puede describirse de manera sencilla en forma de matriz. Las filas y columnas se identifican como los nodos de la red y las entradas de la matriz representan las aristas o enlaces entre los nodos. Tenemos por tanto una matriz cuadrada o simétrica, de $N \times N$, donde N es el número total de nodos de la red. Cuando no existe una conexión (enlace) entre dos nodos de la matriz el valor de esa entrada será 0. Si existe un enlace entre ambos nodos, el valor dependerá del tipo de enlace establecido. Tendrá un valor de 1 en el caso de redes binarias. A este tipo de matrices se las denomina *matriz de adyacencia*. En el caso de que la matriz sea ponderada, se establecerá el valor que indique el peso de esta relación. Además, la interpretación de la matriz depende del tipo de red establecida. Cuando existe direccionalidad, las filas indican el punto de partida y las columnas el punto de llegada. Una vez establecida la matriz el investigador puede, según su interés, transformar o depurar la matriz, asignándole direccionalidad, modificando los parámetros ponderados, etc. En la Figura 3 puede verse una propuesta de transformación de matrices de Rubinov y Sporns (2010).

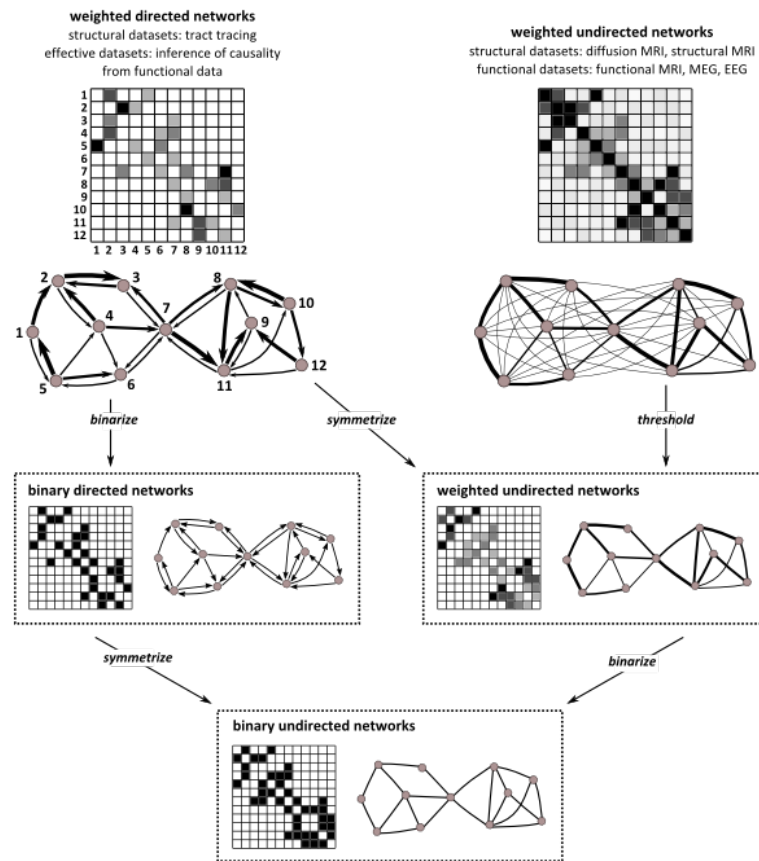


Figura 3. Elaboración de redes cerebrales a partir de datos de conectividad anatómica y funcional. Por conveniencia computacional, las redes se representan por sus matrices de conectividad. Fuente: Rubinov M, Sporns O (2010) NeuroImage 52:1059-69.

Los pasos sugeridos por Bullmore y Sporns (2009) para la elaboración de redes complejas son en primer lugar definir los nodos de la red, en un segundo paso seleccionar las métricas apropiadas, en tercer lugar generar una matriz entre todos los pares de nodos y finalmente para poder realizar un análisis teórico del grafo, seleccionar los parámetros de interés y compararlos con los parámetros equivalentes en una población de redes aleatorias.

3. CONECTIVIDAD FUNCIONAL Y AUTISMO

La consideración del TEA como un trastorno del neurodesarrollo ha supuesto que gran parte de la investigación se centrara en desvelar las bases neuronales que subyacen al mismo y en la búsqueda e identificación de biomarcadores vinculados a los síntomas nucleares del trastorno.

Desde inicios del siglo XXI la teoría de una conectividad alterada ha cobrado interés como modelo fisiopatológico dentro del Trastorno del Espectro Autista (TEA). Esta teoría defiende que las deficiencias en la integración y sincronización de la actividad neuronal entre distintas regiones cerebrales puede dar cuenta de la sintomatología clínica del trastorno (Vasa, Mostofsky, y Ewen, 2016).

Esta teoría tuvo sus orígenes en el trabajo pionero de Horwitz, Rumsey, Grady, y Rapoport, (1988) que mediante el uso de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) encontraron una correlación reducida en el metabolismo de glucosa entre zonas frontales, parietales y subcorticales en adultos con TEA en una situación de reposo. No fue hasta casi 15 años después cuando se postuló la teoría de una hipoconectividad general en el autismo por Just, Cherkassky, Keller, y Minshew, (2004). Tras hallar mediante fMRI que los individuos con autismo exhibían una conectividad fronto-parietal reducida en el desarrollo de una tarea de comprensión verbal, postularon que “...el trastorno estaba caracterizado y causado por una reducción en la conectividad funcional que producía un déficit en la integración de información tanto a nivel neuronal como cognitivo” (p.1813). Por el contrario, a principios de siglo otros autores contemplaban en el TEA como un problema de hiperconectividad neuronal (Belmonte et al., 2004; Rubenstein y Merzenich,

2003). Belmonte et al., (2004) reconciliaron ambas posturas proponiendo que una hiperconectividad local podría desarrollarse conjuntamente con una hipoconectividad a larga distancia y que estas alteraciones podrían reforzarse mutuamente en el fracaso de diferenciar señal de ruido (Just, Keller, Malave, Kana, y Varma, 2012). Ambos trabajos sirvieron de acicate para el surgimiento de multitud de estudios que pusieron a prueba ambas hipótesis analizando la conectividad funcional de personas con TEA principalmente mediante fMRI, EEG y MEG.

La revisión de la literatura es consistente en afirmar la existencia de una conectividad funcional anómala en el TEA independientemente de la técnica de registro empleada (fMRI, EEG, MEG) y del estado cognitivo evaluado (actividad en reposo o tarea) (Hull et al., 2017; O'Reilly, Lewis, y Elsabbagh, 2017; Picci, Gotts, y Scherf, 2016; Vissers, Cohen, y Geurts, 2012; Wass, 2011). Sin embargo, estas mismas revisiones muestran escaso apoyo a las hipótesis iniciales, esbozando un patrón más complejo de hiper e hipo conectividad en el TEA.

Sin pretender ser una revisión exhaustiva de la literatura, mostramos a continuación la adscripción o no de los resultados obtenidos a ambas hipótesis (decremento de la sincronización a larga distancia e incremento en la sincronía local) de estudios que han examinado conectividad funcional en el TEA, tanto en reposo como en la realización de tareas.

3.1. HIPOCONECTIVIDAD A LARGA DISTANCIA CON FMRI.

Existen estudios fMRI que apoyan un decremento en la conectividad a larga distancia durante la ejecución de tareas que evalúan procesos visuales, auditivos, inhibitorios, de mentalización, funciones ejecutivas y lenguaje. El patrón más consistente

es una hiperconectividad funcional fronto-posterior. Como puede verse en la Tabla 6 algunos estudios con fMRI no avalan esta afirmación. Welchew et al., (2005) no encontraron diferencias en conectividad a nivel global entre sujetos con Asperger frente a controles en una tarea de reconocimiento de expresiones faciales. Similares resultados se hallaron en personas con autismo de alto funcionamiento en una tarea de memoria Noonan et al., (2009). Tampoco se encontraron diferencias entre personas con autismo y controles en la conectividad funcional de la red de imitación (giro frontal inferior, lóbulo parietal inferior y surco temporal superior) en una tarea de decisión léxica y semántica (Shih et al., 2010). En una tarea de atención visual, Keehn et al., (2013) encontraron una mayor hiperconectividad de las redes atencionales y entre regiones frontales y occipitales en TEA. También en una tarea atencional (atención sostenida) You et al., (2013) reportaron hiperconectividad entre el lóbulo frontal izquierdo y el giro angular derecho. Finalmente, en una tarea de fluidez verbal individuos con Asperger no mostraron una hipoconectividad funcional en la red fronto-estriada-parietal, aunque sí mostraron alteraciones en la conectividad efectiva, caracterizándose por un modelo *bottom-up*. Otras investigaciones con resultados más ambiguos en cuanto a la hipoconectividad global pueden consultarse en la Tabla 6.

Tabla 6.

Revisión de fMRI sobre conectividad funcional local y de larga distancia en tarea en individuos con TEA.

Autores	Tipo de prueba administrada	Muestra de estudio/ Edad (años)	Conectividad estudiada	
			Local	Larga distancia
Just et al., 2004	Comprensión de oraciones	17 TEA; 17 controles/ --	–	Sí*
Koshino et al., 2005	Tarea n-Back (letras)	14 TEA; 15 controles/ 25,7-29,8	–	Sí*
Villalobos et al., 2005	Tarea visuomotora	8 TEA; 8 controles/ 28,4-33,6	–	Sí*
Welchew et al., 2005	Procesamiento emocional (caras)	13 TEA; 13 controles/ 25,6-31,2	Sí*	Sí(x)
Kana et al., 2006	Tarea de imágenes	12 TEA; 13 controles/ 20,3-22,5	–	Sí*
Mizuno et al., 2006	Tarea visuomotora	8 TEA; 8 controles/ 28,1-28,4	Sí*	Sí~
Turner et al., 2006	Tarea visuomotora	8 TEA; 8 controles/ 28,1-28,6	–	Sí~
Just et al., 2007	Funciones ejecutivas	18 H-TEA; 18 controles/ 24,5-27,1	–	Sí*
Kana et al., 2007	Go/ No Go	12 H-TEA; 12 controles/ 22,5-26,8	–	Sí*
Kleinhans et al., 2008	Tarea 1-Back (edificios/caras)	19 TEA; 21 controles/ 23,5-25,1	–	Sí*
Koshino et al., 2008	Tarea n-Back (caras)	11 H-TEA; 11 controles/ 24,5 28,7	–	Sí*
Mason et al., 2008	Inferencia causal	18 TEA; 18 controles/ 26,5-27,4	–	Sí*
Kana et al., 2009	Atribución mental	12 TEA; 12 controles 24,4-24,6	–	Sí*
Lee et al., 2009	Go/ No Go	12 TEA; 12 controles/ 10,17-11,01	–	–
Mostofsky et al., 2009	Finger tapping test	13 TEA; 13 controles/ 10,5-10,9	–	Sí*
Noonan et al., 2009	Memoria (fuentes)	10 TEA; 10 controles/ 23-25,8	Sí*	Sí(x)
Solomon et al., 2009	Control cognitivo	22 TEA; 23 controles/ 15,2-16	–	Sí*

Autores	Tipo de prueba administrada	Muestra de estudio/ Edad (años)	Conectividad estudiada	
			Local	Larga distancia
Agam et al., 2010	Movimientos sacádicos	11 TEA; 14 controles/ 27-28	–	Sí*
Brieber et al., 2010	Decisión perceptual	15 TEA; 15 controles/ 15,35-16,42	–	Sí□
Damarla et al., 2010	Figuras incrustadas	13 TEA; 13 controles/ 19-22,1	–	Sí*
Jones et al., 2010	Fluidez verbal	17 TEA; 20 controles/ 16,1-17,1	–	Sí*
Shih et al., 2010	Decisión léxica y semántica	14 TEA; 14 controles/, 24,1-24,2	–	Sí(x)
Shukla et al., 2010b	Búsqueda visual	26 TEA; 29 controles/ 13,7-13,8	Sí~	–
Dinstein et al., 2011	Tarea auditiva	29 TEA; 30 controles/ 1-3,8	–	Sí*
Liu et al., 2011	Procesamiento visual de estímulos (3D)	15 TEA; 15 controles/ 25,2-26,6	–	Sí*
Kana et al., 2012	Teoría de la mente	15 TEA; 15 controles/ 16-34	–	Sí*
McGrath et al., 2012	Visual /espacial	22 TEA; 22 controles/ 13-21	–	Sí*
Murphy et al., 2012	Teoría de la mente	12 TEA; 13 controles/ 10,4	–	Sí(x)
Schipul et al., 2012	Componente emocional/ social	18 TEA; 18 controles/ 22,4	–	Sí*
Rudie et al., 2012b	Componente emocional/ social	23 TEA; 25 controles/ 8,2-17,4	–	Sí~
Deshpande et al., 2013	Teoría de la mente	15 TEA; 15 controles/ 16-29	–	Sí*
Keehn et al., 2013	Visual/ espacial	19 TEA; 19 controles/ 8-18	–	Sí(x)
McGrath et al., 2013	Visual/ Espacial	22 TEA; 22 controles/ 13-21	–	Sí*
Radulescu et al., 2013	Lenguaje	22 TEA; 26 controles/ 21-47	–	Sí(x)
Williams et al., 2013	Lenguaje y teoría de la mente	28 TEA; 26 controles/ 13-25	–	Sí*
You et al., 2013	Atención	15 TEA; 16 controles/ 11,2	–	Sí(x)

Autores	Tipo de prueba administrada	Muestra de estudio/ Edad (años)	Conectividad estudiada	
			Local	Larga distancia
Ambrosino et al., 2014	Funciones ejecutivas	19 TEA; 19 controles/ 9-14	Sí□	Sí□
Libero et al., 2014	Social	27 TEA; 23 controles/ 13-40	Sí*	Sí*
Sharda et al., 2014	Lenguaje	22 TEA; 22 controles/ 6-16	–	Sí~
Weisberg et al., 2014	Social	24 TEA; 19 controles/ 13-23	–	Sí*
Barbeau et al., 2015	Visual/ Espacial	22 TEA; 24 controles/ 14-38	–	Sí~
Fitzgerald et al., 2015	Funciones ejecutivas	21 TEA; 21 controles/ 12-24	–	Sí~
Odriozola et al., 2015	Teoría de la mente	23 TEA; 22 controles/ 10,5	–	Sí~

Notas: En la presente tabla se recoge una revisión sobre conectividad funcional en tarea en individuos con trastorno del espectro autista (TEA) mediante el uso de resonancia magnética funcional (fMRI en inglés). Los estudios están ordenados por autores y año de publicación. También se describen los grupos y el rango de edad de la muestra de estudio junto con los tipos de conectividad analizados. De igual modo, se indica si la investigación ha contemplado el estudio de ambos o un único tipo de conectividad, así como en qué grado ofrecen su apoyo a una conectividad local incrementada y a una conectividad a larga distancia disminuida. Para ello se ha seguido la siguiente nomenclatura: A favor: *; En contra: (x); Resultados mixtos: ~; No diferencias entre grupos: □; No incluido o estudiado en la investigación: –. H-TEA: Alto riesgo familiar de autismo.

Los estudios que mediante fMRI examinan la conectividad funcional global en estado de reposo (ver Tabla 7), tienden a respaldar la hipótesis de una menor conectividad global sobre todo en las conexiones antero-posteriores, en concreto entre nodos fronto-parietales. La evidencia también apunta a una menor conectividad intra e interhemisférica en el córtex cingulado posterior, el giro parahipocampal y lingual, así como en el giro postcentral. Regiones de la DMN con menor conectividad son el córtex prefrontal medial, el lóbulo parietal inferior, y el córtex cingulado posterior. Al igual que ocurre al explorar la conectividad funcional de larga distancia durante la realización de tareas, hay estudios que contradicen la tendencia general de una hipoconectividad y en su lugar defienden una mayor conectividad del TEA frente a participantes control. Chien et al., (2015) informan de una hiperconectividad en el córtex occipito-temporal-ventral derecho. Redcay et al., (2013) halló también una mayor conectividad en un grupo de adolescentes con TEA entre la región parietal y el córtex prefrontal medial anterior. Delmonte, Gallagher, O'Hanlon, Grath y Balster (2015) refieren hiperconectividad funcional entre el córtex prefrontal (córtex cingulado anterior, giro frontal medial, giro paracingulado y el córtex orbitofrontal) y el cuerpo estriado (núcleo accumbens y núcleo caudado). Finalmente, el equipo de Dimartino (Dimartino et al., 2015) reportan hiperconectividad funcional entre el núcleo estriado y el córtex heteromodal y límbico, así como entre el núcleo estriado y el cuerpo calloso. Existen también estudios (Ver Tabla 7) cuyos resultados no son concluyentes a la hora de establecer una mayor hipoconectividad funcional a larga distancia.

Tabla 7.*Revisión de fMRI sobre conectividad funcional local y de larga distancia en resting state en individuos con TEA.*

Autores	Tipo de prueba administrada	Muestra de estudio/ Edad (años)	Conectividad estudiada	
			Local	Larga distancia
Cherkassky et al., 2006	Resting state	57 TEA; 57 controles/ 24	–	Sí*
Kennedy y Courchesne, 2008	Resting state	12 TEA; 12 controles/ 26,5-27,5	–	Sí*
Monk et al., 2009	Resting state	12 TEA; 12 controles/ 26-27	–	Sí~
Assaf et al., 2010	Resting state	15 TEA; 15 controles/ 15,7- 17,1	–	Sí*
Ebisch et al., 2010	Resting state	14 H-TEA; 15 controles/ 15,69-15,95	–	Sí*
Paakki et al., 2010	Resting state	28 TEA; 27 controles/ 14,5	Sí~	–
Weng et al., 2010	Resting state	16 TEA; 15 controles/ 15-16	–	Sí*
Anderson et al., 2011	Resting state	53 TEA; 39 controles/ 21,2-22,4	–	Sí*
Anderson et al., 2011	Resting state	40 TEA; 40 controles/ 12-42	–	Sí*
Di Martino et al., 2011	Resting state	20 TEA; 20 controles/ 10,4-10,9	–	Sí~
Di Martino et al., 2011	Resting state	20 TEA; 20 controles/ 7-12	–	Sí(x)
Ebisch et al., 2011	Resting state	14 TEA; 15 controles/ 12-20	–	Sí*
Wiggins et al., 2011	Resting state	39 TEA; 41 controles/ 14-15,3	–	Sí*
Gotts et al., 2012	Resting state	31 TEA; 29 controles/ 12-23	–	Sí*
Murdaugh et al., 2012	Resting state	13 TEA; 14 controles/ 21,4-22,6	–	Sí*
Rudie et al., 2012	Resting state	38 TEA; 33 controles/ 12,8-13,6	–	Sí*
Abrams et al., 2013	Resting state	20 TEA; 19 controles/ 9,9	–	Sí*

Revisión de fMRI sobre conectividad funcional local y de larga distancia en resting state en individuos con TEA. (Continuación)

Autores	Tipo de prueba administrada	Muestra de estudio/ Edad (años)	Conectividad estudiada	
			Local	Larga distancia
Alaerts et al., 2013	Resting state	293 TEA; 321 controles/ 21,7	–	Sí*
Delmonte et al., 2013	Resting state	28 TEA; 27 controles/ 17,3	–	Sí(x)
Di Martino et al., 2013	Resting state	539 TEA; 573 controles/ 7-64	Sí(x)	Sí~
Keown et al., 2013	Resting state	29 TEA; 29 controles/ 13,5	Sí~	–
Lynch et al., 2013	Resting state	20 TEA; 19 controles/ 7-12	Sí(x)	–
Maximo et al., 2013	Resting state	29 TEA; 29 controles/ 13,8	Sí~	Sí*
Nair et al., 2013	Resting state	22 TEA; 23 controles/ 9-17	–	Sí~
Padmanabhan et al., 2013	Resting state	42 TEA; 48 controles/ 8-36	–	Sí~
Redcay et al., 2013	Resting state	14 TEA; 14 controles/ 17,7-17,8	–	Sí(x)
Rudie et al., 2013	Resting state	42 TEA; 37 controles/ 9-18	–	Sí~
Tyszka et al., 2013	Resting state	19 TEA; 20 controles/ 27,4-28,5	Sí□	Sí□
Uddin et al., 2013	Resting state	20 TEA; 20 controles/ 7-12	–	–
von dem Hagen et al., 2013	Resting state	18 TEA; 25 controles/ 19-40	–	Sí*
Washington et al., 2013	Resting state	24 TEA; 24 controles/ 6-17	–	Sí*
You et al., 2013	Resting state	15 TEA; 16 controles/ 9-13	Sí(x)	Sí*
Bos et al., 2014	Resting state	27 TEA; 29 controles/ 6-16	–	Sí*
Di Martino et al., 2014	Resting state	539 TEA; 573 controles/ 7-64	Sí~	–

Revisión de fMRI sobre conectividad funcional local y de larga distancia en resting state en individuos con TEA. (Continuación)

Autores	Tipo de prueba administrada	Muestra de estudio/ Edad (años)	Conectividad estudiada	
			Local	Larga distancia
<i>Hahamy et al., 2014</i>	Resting state	68 TEA; 73 controles/ 26,3	Sí~	—
<i>Tyszka et al., 2014</i>	Resting state	19 TEA; 20 controles/ 27,4	—	Sí*
<i>Cheng et al., 2015</i>	Resting state	418 TEA; 509 controles/ 7-64	—	Sí~
<i>Chien et al., 2015</i>	Resting state	40 TEA; 42 controles/ 9-17	—	Sí(x)
<i>Moseley et al., 2015</i>	Resting state	14 TEA; 14 controles/ 15,1	—	Sí*
<i>Nomi y Uddin, 2015</i>	Resting state	72 TEA; 72 controles/ 7-39	—	Sí~
<i>Long, et al., 2016</i>	Resting state	64 TEA; 64 controles/ 7-31	Sí(x)	Sí*
<i>Nair et al., 2017</i>	Resting state	147 TEA; 184 controles/ 7-18	Sí~	—
<i>Bernas et al., 2018</i>	Resting state	13 H-TEA; 13 controles 14.5-15,3	Sí□	Sí□

Notas: En la presente tabla se recoge una revisión sobre conectividad funcional en estado de reposo (Resting state) individuos con trastorno del espectro autista (TEA) mediante el uso de resonancia magnética funcional (fMRI en inglés). Los estudios están ordenados por autores y año de publicación. También se describen los grupos y el rango de edad de la muestra de estudio junto con los tipos de conectividad analizados. De igual modo, se indica si la investigación ha contemplado el estudio de ambos o un único tipo de conectividad, así como en qué grado ofrecen su apoyo a una conectividad local incrementada y a una conectividad a larga distancia disminuida. Para ello se ha seguido la siguiente nomenclatura: A favor: *; En contra: (x); Resultados mixtos: ~; No diferencias entre grupos: □; No incluido o estudiado en la investigación: —. H-TEA: Alto riesgo familiar de autismo.

3.2. HIPERCONECTIVIDAD LOCAL CON FMRI

Menos son los estudios que exploran la hiperconectividad funcional del TEA a nivel local en tarea mediante fMRI. En áreas corticales, Noonan et al., (2009) refieren un aumento de la conectividad entre circunvoluciones frontal media, occipital media y parietal superior con una tarea de memoria. En distintas tareas de control inhibitorio Schmitz et al., (2006) encontraron mayor conectividad en la ínsula izquierda, en las circunvoluciones frontal orbital e inferior izquierda y en los lóbulos parietales. Libero, Steavens y Kana (2014) en una tarea de cognición social y procesamiento emocional reportaron una hiperconectividad en el giro fusiforme izquierdo. Otros trabajos (Belmonte et al., 2004; Manjaly et al., 2007) señalan en tareas visoespaciales mayor conectividad de la corteza occipital, estriada y extraestriada. Algunos estudios señalan hiperactividad en áreas subcorticales. Monk et al., (2010) encontraron en una tarea de procesamiento facial, una hiperconectividad entre la amígdala y la corteza prefrontal ventromedial. También una mayor conectividad entre la amígdala y circunvolución hipocampal la encontraron Welchew et al., (2005), ver Tabla 6.

Los estudios fMRI referentes a la conectividad funcional local en estado de reposo muestran menos evidencias de hipoconectividad (Tabla 7).

3.3. HIPOCONECTIVIDAD A LARGA DISTANCIA CON EEG/MEG.

Los estudios con MEG y EEG en términos generales, al igual que con fMRI, validan una hipoconectividad funcional a larga distancia sobre todo en conexiones interhemisféricas en participantes TEA. Algunos estudios presentan resultados mixtos informando de hiper e hipoconectividad funcional y también encontramos trabajos cuyos resultados contradicen el supuesto de hipoconectividad a larga distancia (ver Tabla 8).

La mayor controversia de resultados se ha encontrado en estudios vinculados a tareas. Buard, Rogers, Hepburn, Kronberg y Rojas (2013) en una tarea de denominación de imágenes encontraron hiperconectividad funcional entre el giro frontal inferior izquierdo y el giro fusiforme izquierdo, y entre el giro temporal superior izquierdo y el lóbulo occipital izquierdo para las bandas de frecuencia beta y gamma. Kicuchi et al., (2015), en una tarea de razonamiento visual con niños pequeños con TEA demostraron una mayor hiperconectividad en la banda de frecuencia gamma en el córtex temporal occipital. En un estudio con EEG, Lazarev, Pontes, Mitrofanov y DeAzevedo (2010) reportaron una hipoconectividad funcional en el hemisferio derecho pero una hiperconectividad funcional en el hemisferio izquierdo para una banda de frecuencia entre 6 y 27 Hz en una tarea de estimulación visual. También con EEG en una tarea de memoria visual, tras un entrenamiento físico, Chan, Han, Sze y Lau (2015) hallaron hiperconectividad funcional para la banda de frecuencia teta en el córtex prefrontal bilateral, en el córtex parietal izquierdo y en el córtex temporal inferior y medial. Previamente, las mismas autoras (2011) reportaron en una tarea de codificación y reconocimiento visual, una conectividad elevada en conexiones antero-posteriores del hemisferio izquierdo e interhemisféricas (anterior izquierdo con posterior derecho) para la misma banda de frecuencia. El mismo equipo de investigación (Han et al., 2013) con distintas tareas de función ejecutiva, informa de una mayor conectividad también en la banda de frecuencia teta en las mismas regiones corticales en autistas de bajo funcionamiento. Orekhova et al., (2014) en una tarea de visualización pasiva de videos con y sin contenido social aplicada a niños menores de dos años, encontraron una hiperconectividad global elevada para la banda de frecuencia alfa. García Domínguez, Stieben, Pérez-Velázquez y Shanker (2013) refieren hiperconectividad global para las bandas de frecuencia delta y teta en una tarea de procesamiento de caras. Finalmente un estudio mediante EEG demostró una mayor

conectividad global, destacando mayor actividad del córtex visual izquierdo en fase REM (Leveille et al, 2010), ver Tabla 8.

Tabla 8.

Revisión M/EEG sobre conectividad funcional local y de larga distancia en tarea en individuos con TEA.

Técnica	Autores	Tipo de prueba administrada	Muestra de estudio/ Edad (años)	Conectividad estudiada	
				Local	Larga distancia
MEG	Pérez Velázquez et al., 2009	Funciones ejecutivas/Stroop	15 TEA; 16 controles/ 7-16	Sí*	Sí*
MEG	Kenet et al., 2012	Movimientos sacádicos	11 TEA; 11 controles/ 29±10	—	Sí*
MEG	Buard et al., 2013	Denominación de objetos	12 TEA; 16 padres no biológicos TEA; 35 controles/ 28±13/ 34±12/ 38±6	—	Sí(x)
MEG	Coskun et al., 2013	Tarea motora	13 TEA; 17 controles/ 18-19±1	Sí(x)	—
MEG	Doesburg et al., 2013	Cambio de tarea	16 TEA; 14 controles/ 6-14	—	Sí*
MEG	Khan et al., 2013	Imágenes neutras/ contenido emocional (caras)	17 TEA; 20 controles/ 13-21	Sí(x)	Sí*
MEG	Kikuchi et al., 2013	Visualización vídeo de su elección	35 TEA; 35 controles/ 3-7	—	Sí(x)
MEG	Kikuchi et al., 2013	Razonamiento visual/verbal	26 TEA; 26 controles/ 5-7		Sí(x)
MEG	Bangel et al., 2014	Conteo patrones de puntos	14 TEA; 14 controles/ 25±4	—	Sí*
MEG	Lajiness-O'Neill et al., 2014	Visualización pasiva de miradas directas/desviadas	10 TEA; 8 controles/ 17	—	Sí~
MEG	Leung et al., 2014	Percepción de caras	22 TEA; 17 controles	—	—
MEG	Kikuchi et al., 2015	Visualización de vídeo de su elección	50 TEA; 50 controles/ 3-7	—	Sí*
MEG	Peiker et al., 2015	Visualización de hendiduras de dibujos lineales	20 TEA; 20 controles/ 31±9	—	Sí*
MEG	Urbain et al., 2016	Tarea 2-Back	17 TEA; 20 controles/ 7-13	—	Sí*

Revisión M/EEG sobre conectividad funcional local y de larga distancia en tarea en individuos con TEA. (Continuación)

Técnica	Autores	Tipo de prueba administrada	Muestra de estudio/ Edad (años)	Conectividad estudiada	
				Local	Larga distancia
EEG	Kulisek et al., 2008	Sueño no REM	27 TEA; 20 sordera/ 8±3	–	–
EEG	Isler et al., 2010	Potencial relacionado con eventos	6 TEA; 8 controles/ 5,5±8,5	–	Sí*
EEG	Lázár et al., 2010	Sueño no REM	10 Asperger;14 controles/ 7,5-21,5	–	Sí*
EEG	Lazarev et al., 2010	Estimulación visual/resting	14 TEA; 19 controles/ 6-16	–	Sí(x)
EEG	Leveille et al., 2010	Sueño REM	9 TEA; 13 controles/ 21±4	–	Sí(x)
EEG	Chan et al., 2011	Codificación/reconocimiento visual	21 TEA; 21 controles/ 5-14	–	Sí(x)
EEG	Boersma et al., 2013	Visualización pasiva caras/coches	12 TEA; 19 controles/ 3,4±1	–	Sí*
EEG	Catarino et al., 2013	Emparejamiento de caras	15 TEA; 15 controles/30±5	–	Sí*
EEG	García Dominguez et al., 2013	Visualización pasiva de caras	15 TEA; 15 controles/ 21-42	–	Sí(x)
EEG	Duffy et al., 2013	Estado de alerta	430 TEA; 554 controles/ 2-12	Sí(x)	Sí~
EEG	Garcia et al., 2013	Procesamiento emocional de caras	72 TEA; 31 controles/ 2-5	–	Sí~
EEG	Kulisek et al., 2008	Sueño no REM	27 TEA; 20 sordera/ 8±3	–	–
EEG	Isler et al., 2010	Potencial relacionado con eventos	6 TEA; 8 controles/ 5,5±8,5	–	Sí*
EEG	Lázár et al., 2010	Sueño no REM	10 Asperger;14 controles/ 7,5-21,5	–	Sí*
EEG	Lazarev et al., 2010	Estimulación visual/resting	14 TEA; 19 controles/ 6-16	–	Sí(x)
EEG	Leveille et al., 2010	Sueño REM	9 TEA; 13 controles/ 21±4	–	Sí(x)
EEG	Chan et al., 2011	Codificación/reconocimiento visual	21 TEA; 21 controles/ 5-14	–	Sí(x)
EEG	Boersma et al., 2013	Visualización pasiva caras/coches	12 TEA; 19 controles/ 3,4±1	–	Sí*

Revisión M/EEG sobre conectividad funcional local y de larga distancia en tarea en individuos con TEA. (Continuación)

Técnica	Autores	Tipo de prueba administrada	Muestra de estudio/ Edad (años)	Conectividad estudiada	
				Local	Larga distancia
EEG	Catarino et al., 2013	Emparejamiento de caras	15 TEA; 15 controles/30±5	–	Sí*
EEG	García Dominguez et al., 2013	Visualización pasiva de caras	15 TEA; 15 controles/ 21-42	–	Sí(x)
EEG	Duffy et al., 2013	Estado de alerta	430 TEA; 554 controles/ 2-12	Sí(x)	Sí~
EEG	Garcia et al., 2013	Procesamiento emocional de caras	72 TEA; 31 controles/ 2-5	–	Sí~

Notas: En la presente tabla se recoge una revisión sobre conectividad funcional en tarea en individuos con trastorno del espectro autista (TEA) mediante el uso de la magnetoencefalografía (MEG) y la electroencefalografía (EEG). Los estudios están ordenados por técnica empleada, autores y año de publicación. También se describen los grupos y el rango de edad de la muestra de estudio junto con los tipos de conectividad analizados. De igual modo, se indica si la investigación ha contemplado el estudio de ambos o un único tipo de conectividad, así como en qué grado ofrecen su apoyo a una conectividad local incrementada y a una conectividad a larga distancia disminuida. Para ello se ha seguido la siguiente nomenclatura: A favor: *; En contra: (x); Resultados mixtos: ~; No incluido o estudiado en la investigación: –. M/EEG: (MEG + EEG); TEA-AC: Autismo de altas capacidades/funcionamiento; TEA-BC: Autismo de bajas capacidades/funcionamiento; H-TEA: Alto riesgo familiar de autismo; L-TEA: Bajo riesgo familiar de autismo.

Los resultados de los estudios EEG/MEG en estado de reposo muestran menos evidencias que avalen una menor conectividad funcional a nivel global. Sin encontrarse resultados que ofrezcan una oposición directa, muchos son inconclusos (ver Tabla 9). Murias et al., (2007) encontraron una hipoconectividad para la banda de frecuencia teta en áreas frontotemporales del hemisferio izquierdo. También Coben et al., (2008) reportaron un patrón de hipoconectividad para la banda de frecuencia teta y delta a nivel interhemisférico, en regiones frontales y temporales y posteriores. Resultados más contradictorios los encontramos por ejemplo en el trabajo de Ye et al., (2014) que señalan una hipoconectividad funcional para las bandas de frecuencia teta y alfa en áreas occipitales y parietales, junto con una hiperconectividad para las bandas de frecuencia gamma y beta en los lóbulos frontales y temporales y áreas subcorticales. En la misma línea encontramos el trabajo de Kitzbichler et al., (2015) que reportaron tanto hiper como hipoconectividad en función de la banda de frecuencia encontrada (Tabla 9).

Tabla 9.*Revisión M/EEG sobre conectividad funcional local y de larga distancia en resting state en individuos con TEA.*

Técnica	Autores	Tipo de prueba administrada	Muestra de estudio/ Edad (años)	Conectividad estudiada	
				Local	Larga distancia
MEG	Tsiaras et al., 2011	Resting ojos cerrados	8 TEA-AC; 8 controles/ 17-21	Sí(x)	Sí*
MEG	Cornew et al., 2012	Resting state	27 TEA; 23 controles/ 6-15	Sí*	—
MEG	García Domínguez et al., 2013	Resting ojos abiertos	9 Asperger; 10 controles/ 6-16	Sí□	Sí□
MEG	Pérez Velazquez y Galán, 2013	Resting ojos abiertos	9 Asperger; 10 controles/ 6-16	Sí□	Sí□
MEG	Ye et al., 2014	Resting con un punto de fijación	16 TEA; 15 controles/ 12-15	—	Sí~
MEG	Edgar et al., 2015	Resting state	41 TEA; 47 controles/ 6-14	Sí(x)	—
MEG	Ghanbari et al., 2015	Resting ojos cerrados	26 TEA; 22 controles/ 6-15	—	Sí~
MEG	Kitzbichler et al., 2015	Resting con un punto de fijación	15 TEA; 15 controles/ 6-21	—	Sí~
EEG	Murias et al., 2007	Resting ojos cerrados	18 TEA; 18 controles/ 18-38	Sí*	Sí*
EEG	Coben et al., 2008	Resting ojos cerrados	20 TEA; 20 controles/ 6-11	—	Sí*

Notas: En la presente tabla se recoge una revisión sobre conectividad funcional en estado de reposo (Resting state) en individuos con trastorno del espectro autista (TEA) mediante el uso de la magnetoencefalografía (MEG) y la electroencefalografía (EEG). Los estudios están ordenados por técnica empleada, autores y año de publicación. También se describen los grupos y el rango de edad de la muestra de estudio junto con los tipos de conectividad analizados. De igual modo, se indica si la investigación ha contemplado el estudio de ambos o un único tipo de conectividad, así como en qué grado ofrecen su apoyo a una conectividad local incrementada y a una conectividad a larga distancia disminuida. Para ello se ha seguido la siguiente nomenclatura: A favor: *; En contra: (x); Resultados mixtos: ~; No diferencias entre grupos: □;

Revisión M/EEG sobre conectividad funcional local y de larga distancia en resting state en individuos con TEA.(Continuación)

Técnica	Autores	Tipo de prueba administrada	Muestra de estudio/ Edad (años)	Conectividad estudiada	
				Local	Larga distancia
EEG	Barttfeld et al., 2011	Resting ojos cerrados	10 TEA-AC; 10 controles/ 25±7	Sí*	Sí*
EEG	Duffy et al., 2012	Resting ojos abiertos	430 TEA; 554 controles/ 2-12	Sí(x)	Sí~
EEG	Mathewson et al., 2012	Resting ojos abiertos/ cerrados	15 TEA-AC; 16 controles/ 18-51	Sí□	Sí□
EEG	Barttfeld et al., 2013	Resting ojos cerrados	74 controles/ 27±5		Si
EEG	Peters et al., 2013	Resting ojos abiertos	14 TEA-CET; 16 TEA-NS; 46 controles/ 0,7-25,6	Sí*	Sí*

Notas: En la presente tabla se recoge una revisión sobre conectividad funcional en estado de reposo (Resting state) en individuos con trastorno del espectro autista (TEA) mediante el uso de la magnetoencefalografía (MEG) y la electroencefalografía (EEG). Los estudios están ordenados por técnica empleada, autores y año de publicación. También se describen los grupos y el rango de edad de la muestra de estudio junto con los tipos de conectividad analizados. De igual modo, se indica si la investigación ha contemplado el estudio de ambos o un único tipo de conectividad, así como en qué grado ofrecen su apoyo a una conectividad local incrementada y a una conectividad a larga distancia disminuida. Para ello se ha seguido la siguiente nomenclatura: A favor: *; En contra: (x); Resultados mixtos: ~; No diferencias entre grupos: □;

3.4. HIPERCONECTIVIDAD LOCAL CON EEG/MEG.

Hay estudios que avalan la hiperconectividad local mediante MEG durante la realización de tareas (ver Tabla 8). Por ejemplo Pérez Velázquez et al., (2009) evidenciaron a través de una tarea de función ejecutiva y la tarea Stroop una hiperconectividad en el córtex parietal bilateral, resultados similares a los que encontraron Han et al (2013). Sin embargo, son más los estudios que cuestionan una hiperconectividad funcional local a través de tareas. Coskun et al., (2013) no encontraron un incremento de conectividad en una muestra de adolescentes con autismo en el córtex somatosensorial durante la realización de una tarea de estimulación táctil. Khan et al., (2013) en una tarea de visualización de imágenes neutras y emocionales reportaron una hipoconectividad en el giro fusiforme.

Escasos son los estudios que analizan la conectividad funcional a nivel local en estado de reposo, y la discrepancia es aún mayor, ver Tabla 9. Evidencias de una hiperconectividad funcional local la encontramos en el trabajo de Cornew, Roberts, Blaskey y Edgar (2012), que reportan hiperconectividad local en las bandas de frecuencia delta, teta y alfa. Barttfeld et al., (2011) informan de una mayor conectividad en áreas frontolaterales para la banda de frecuencia delta. También Murias et al., (2007) hallan de forma sólida hipoconectividad funcional para la banda de frecuencia teta en distintas áreas del hemisferio izquierdo frontales y temporales. En la banda de frecuencia alfa la menor conectividad funcional aparece en el área frontal. Por otro lado, resultados contrarios a los mencionados los ofrece el trabajo de Tsiaras et al., (2011) que reportan menor conectividad bilateral en regiones frontales y temporales para la banda de frecuencia alfa.

La falta de consenso en los patrones de sincronización a larga distancia y local de los estudios con TEA se debe a la existencia de distintos factores que, de forma individual

o conjunta, interactúan entre sí (Hull et al., 2017; O'Reilly et al., y Vasa, 2017). En primer lugar, la variabilidad metodológica y el surtido número de técnicas empleadas en el procesamiento de los datos incrementan la falta de consenso. Una dificultad añadida es la escala espacial a la hora de delimitar las áreas locales y globales. Además, en el análisis de redes, no todos los estudios contemplan las mismas áreas que componen la red. Se añade el inconveniente de que las edades de las muestras son muy variadas y que la propia conectividad funcional varía según el periodo evolutivo

4. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

4.1. BASES ELECTROFISIOLÓGICAS DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL

La actividad magnética cerebral es el resultado de los campos magnéticos asociados a las corrientes bioeléctricas generadas en el interior de las neuronas piramidales, al modificar la polaridad de las mismas permitiendo el intercambio iónico transmembrana (Figura 4).

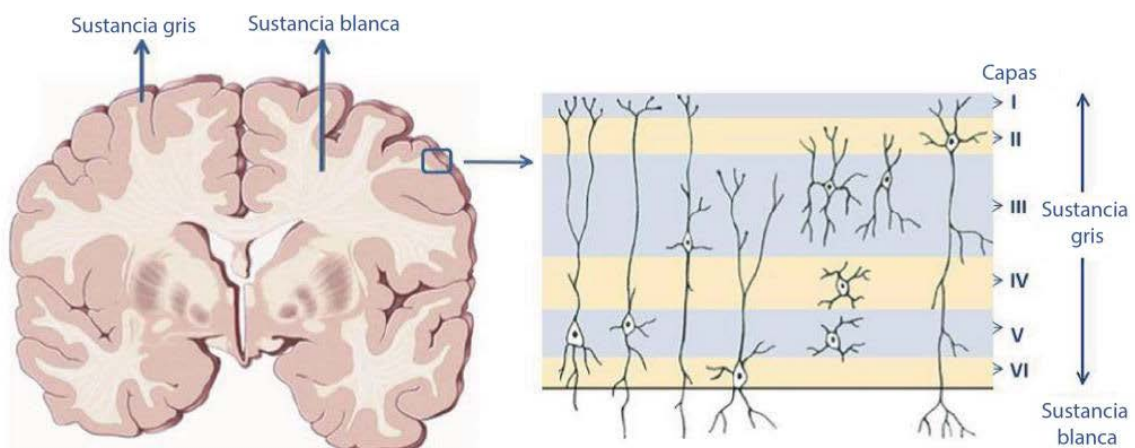


Figura 4. Capas de la corteza cerebral y distribución de las neuronas a lo largo de ella. Capa I: molecular; capa II: granular externa; capa III: piramidal externa; capa IV: granular interna; capa V: piramidal interna; capa VI: multiforme. Fuente: Adaptado de Correas-Marín (2017).

La actividad producida por el campo magnético generado por una sola neurona resulta imperceptible para ser medido desde fuera del cráneo. Para poder obtener medidas de un campo magnético intracraneal suficiente necesitamos que un grupo de al menos 10^5 neuronas distribuidas en un radio de 4 cm alrededor de un sensor se sincronice (sumación temporal de los potenciales) dando como resultado una corriente de una intensidad de 10nA, capaz de generar un campo magnético asociado de 100fT, suficientemente potente para ser detectado por un sensor MEG.

Dentro de la actividad cortical encontramos tres fuentes principales de generación de corrientes eléctricas: la actividad originada en la hendidura sináptica, los potenciales de acción y los potenciales postsinápticos.

En primer lugar, los potenciales originados en la hendidura sináptica resultan demasiado débiles como para ser captados, al mismo tiempo que su distribución espacial aleatoria hace que los campos magnéticos generados por éstos se cancelen mutuamente haciéndolos *imperceptibles* magnéticamente desde fuera del cráneo.

Por otro lado, para que la sumación temporal de potenciales o sincronización pueda tener lugar se precisa una ventana temporal suficiente para que éstos coincidan. Esto hace que los potenciales de acción resulten demasiado cortos en el tiempo (de 1 a 2 ms) para sumarse temporalmente, haciendo ínfima la probabilidad de que éstos se sincronicen y puedan generar un campo magnético con potencia suficiente para ser medible (Figura 5). No obstante, los potenciales postsinápticos excitatorios (~80%) e inhibitorios (~20%) generados en las dendritas apicales tienen una duración notablemente superior (decenas de milisegundos), haciendo viable la sincronización de éstos (Figura 5).

A pesar de que la sumación temporal es una condición necesaria para generar campos medibles, no es condición suficiente para que éstos puedan ser medidos por la

MEG. Para que los potenciales postsinápticos de una población de neuronas puedan sumarse espacialmente, es necesario que (a) éstos se dispongan espacialmente en paralelo y (b) que se trate de neuronas de campo abierto (Figura 5).

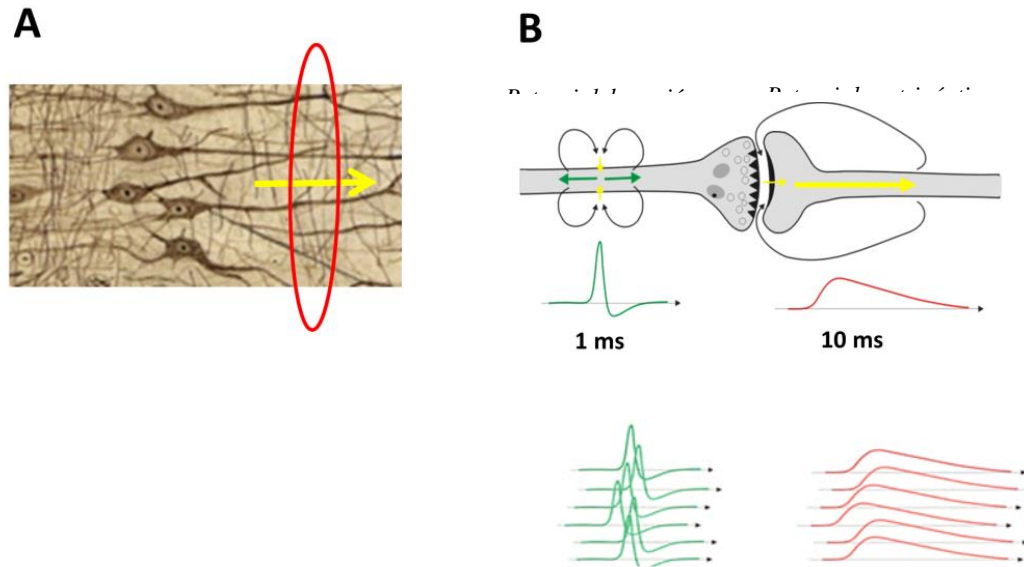


Figura 5. Activación eléctrica de las neuronas piramidales. A) Distribución espacial de las dendritas apicales en paralelo. La sumación de la corriente eléctrica (flecha amarilla) genera un campo magnético perpendicular (círculo rojo). B) Sólo los potenciales postsinápticos duran lo suficiente para que se pueda producir un campo magnético detectable desde el cuero cabelludo. Fuente: Adaptado de Correas-Marín, (2017)

El campo magnético que generan las neuronas depende de su morfología: las neuronas piramidales eminentemente descritas por Ramón y Cajal reciben su nombre por la forma cónica de su soma, encontrándose entre las neuronas más grandes del cerebro, con un diámetro de alrededor de 20 μm . De ella emerge un único axón alargado y ampliamente ramificado dispuesto en línea con una dendrita apical relativamente grande (Figura 5). Es esta naturaleza arquitectónica dipolar y su disposición cortical lo que permite que se genere un campo abierto y, por consiguiente, lo que le otorga la capacidad de la sumación espacial de los potenciales.

Por el contrario, en el caso de las neuronas de campo cerrado, al disponer sus dendritas de manera radial, generan un campo que se extiende en todas direcciones, impidiendo la sumación espacial de sus potenciales y dificultando por tanto su detección.

La otra cualidad que permite la sumación espacial de la señal de los potenciales postsinápticos de las neuronas piramidales es su disposición en la corteza cerebral: al ubicarse en paralelo unas a otras en formación de empalizada (Lopes da Silva, 2013) con la misma orientación los campos se suman en lugar de cancelarse, haciendo posible su registro extracraneal (M. Hämäläinen, Hari, Ilmoniemi, Knuutila, y Lounasmaa, 1993; Murakami y Okada, 2006).

La disposición de las neuronas en la corteza cerebral da lugar a una arquitectura plegada que origina surcos y giros (Figura 6). Las neuronas piramidales se ubican de manera tangencial a la corteza cerebral, y por tanto, la orientación de las dendritas apicales de éstas y los campos postsinápticos generados en las mismas con respecto a la superficie craneal dependen de su ubicación en los surcos y giros (Figura 6). De esta manera, las neuronas piramidales ubicadas en los giros dispondrán sus dendritas apicales en perpendicular al cráneo y por consiguiente los campos magnéticos de éstas, al orientarse en perpendicular a la corriente eléctrica que los genera, se dispondrán en paralelo a los sensores. Por esta razón, la actividad producida en los giros resulta más difícil de detectar, mientras que en los surcos se captará con más facilidad (Figura 6).

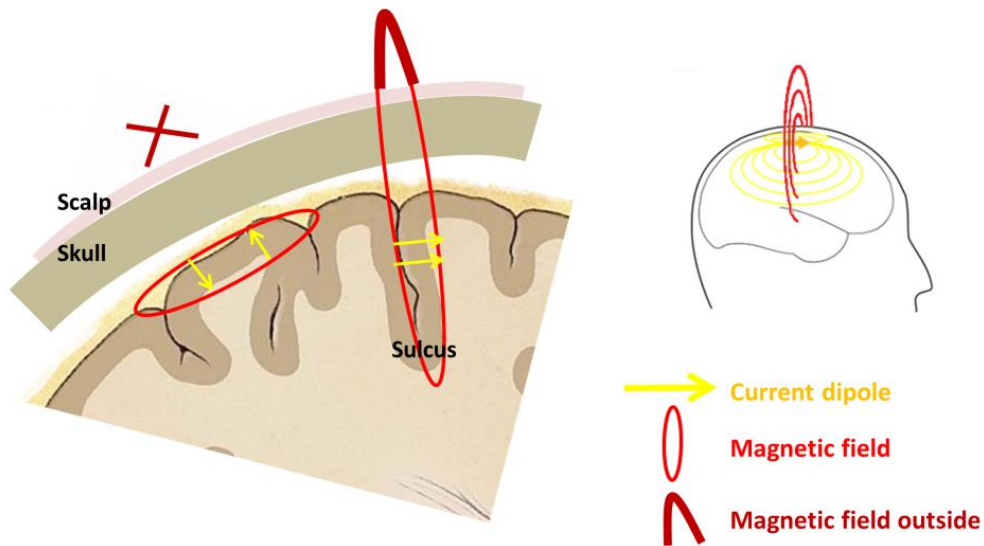


Figura 6. Orientación de los campos eléctricos y magnéticos en el cerebro. Dada la distribución espacial de las dendritas apicales, la MEG sólo puede detectar el campo magnético producido por las neuronas que se encuentran en el surco. NOTA: sulcus = surco; scalp = cuero cabelludo; skull = cráneo; current dipole = corriente eléctrica; magnetic field = campo magnético; magnetic field outside = campo magnético exterior. Fuente: Correas-Marín, (2017).

4.2. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

La magnetoencefalografía (MEG) es una técnica de neuroimagen funcional que permite la detección y medida de los campos magnéticos resultantes de la actividad bioeléctrica generada por la actividad neuronal del cerebro. Concretamente, la MEG capta y mide la actividad postsináptica que se produce en las dendritas apicales de las neuronas piramidales de la capa IV de la corteza cerebral.

Desde el punto de vista técnico, la magnetoencefalografía al igual que la electroencefalografía (EEG), presenta una alta resolución temporal con una precisión de milisegundos (1200Hz), al tiempo que presenta una buena resolución espacial (10mm). Además, al tratarse de un sistema pasivo y completamente no invasivo, no presenta las complicaciones de otras técnicas como la tomografía por emisión de positrones (PET) al no precisar de contrastes ni de elementos invasivos como los empleados por la electrocorticografía (ECoG) o el EEG intracraneal (iEEG) para tomar medidas desde el interior del cerebro. Por otro lado, en contraposición a otras técnicas de alta resolución

espacial como la resonancia magnética funcional (fMRI), la MEG presenta una resolución temporal mucho mayor (Figura 7).

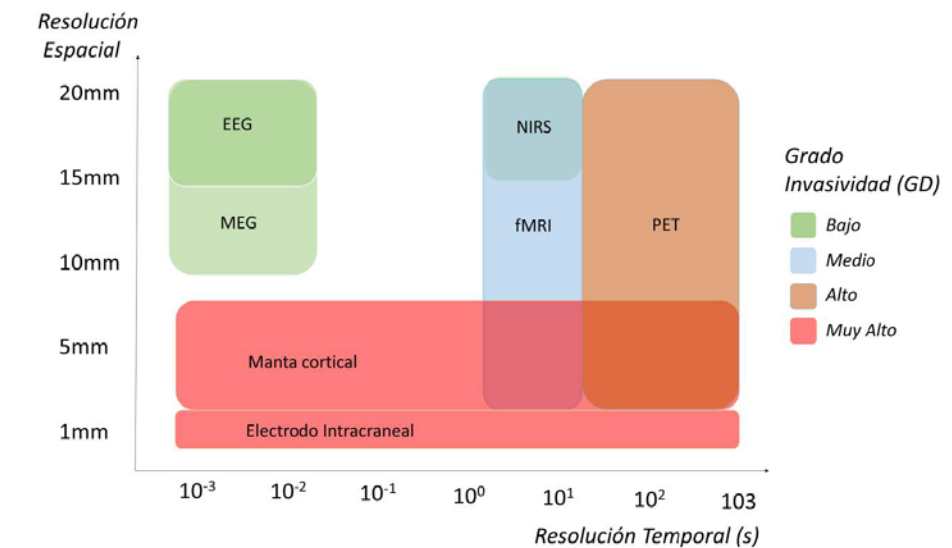


Figura 7. Comparativa de las resoluciones de las distintas técnicas existentes en neurociencia. Nota: EEG (Electroencefalografía); MEG (Magnetoencefalografía); PET (Tomografía por Emisión de Positrones); fMRI (Resonancia Magnética Funcional); NIRS (Tomografía Óptica mediante Infrarrojos). Fuente: Cuesta-Prieto, (2015).

En referencia al EEG, la MEG presenta algunas ventajas significativas: en primer lugar, a nivel espacial presenta mayor precisión en localización de fuentes corticales (figura). Ello se debe a que al tomar medidas de campos magnéticos postsinápticos, éstos no sufren alteraciones al atravesar tejidos con diferencia de resistencia eléctrica (tales como el líquido cefalorraquídeo, el hueso duro y hueso blando o las meninges). Además, presenta un mejor ratio señal/ruido, especialmente en bandas de frecuencia altas (>45Hz). Por último, permite una mayor precisión en el cálculo de medidas de conectividad ya que no precisa de medidas de referencia.

4.3. BASES FUNCIONALES MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

La magnetoencefalografía comprende tres elementos fundamentales: (a) los *Superconducting Quantum Interference Devices* (SQUIDs), (b) los transformadores de flujo y (c) el vaso de *Dewar* (Figura 8).

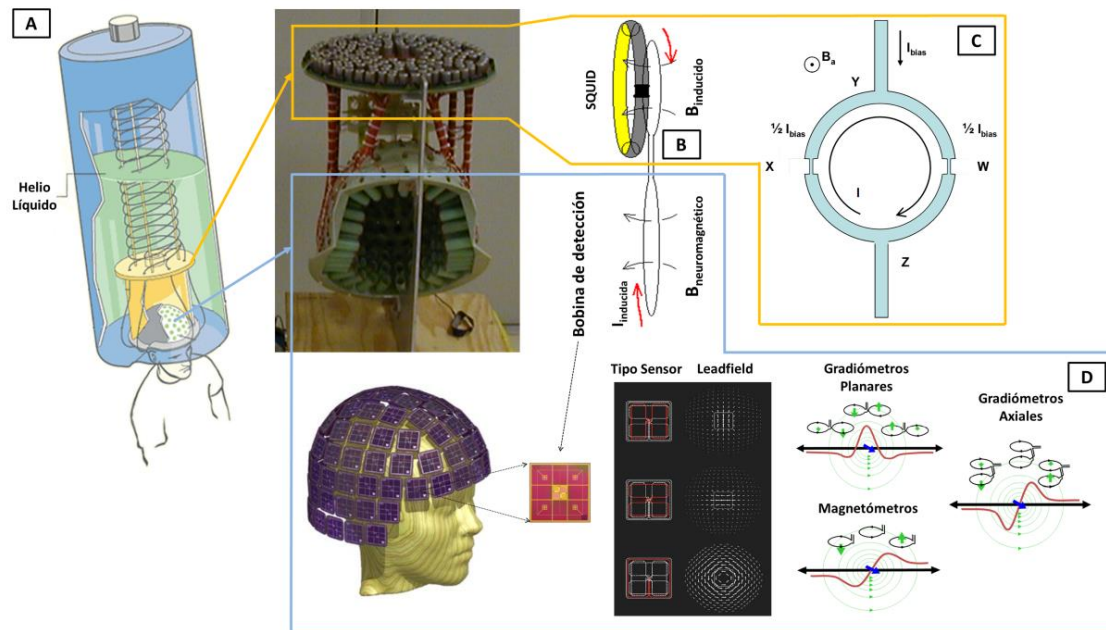


Figura 8. Descripción de los componentes principales de un sistema de magnetoencefalografía (MEG). **A.** Esquema del interior del vaso Dewar. El cuadro amarillo describe la localización **B**, y constitución de los SQUIDs **C**. El cuadro azul muestra la localización de los transformadores de flujo **B**, y las bobinas de detección **D**). Fuente: Cuesta-Prieto, (2015).

Los *Superconducting Quantum Interference Devices* (por su acrónimo, SQUIDS) o Dispositivos Superconductores de Interferencia Cuántica fueron inventados por B.D. Josephson en 1962, son los dispositivos encargados de captar los campos magnéticos generados por el cerebro: se trata de un anillo de material superconductor con dos estrangulamientos de material no superconductor sensible a las variaciones de flujo magnético (Hämäläinen et al., 1993; Zimmerman, Thiene, y Harding, 1970).

Para que los sensores sean capaces de captar dichas variaciones, éstos deben encontrarse a temperaturas de superconducción (cercanas al 0 absoluto), para lo que

deben ser refrigerados con helio en estado líquido. Gracias a la refrigeración con helio líquido conseguimos una temperatura en torno a los 4° kelvin (-269°C), manteniendo así constantes las condiciones de superconductividad dentro del vaso de *Deward* en el que se encuentran inmersos los sensores MEG (Figura 8).

La amplitud de los campos magnéticos generados por las sinapsis neuronales se mide en una escala de femtoteslas (10^{-15} T). Por eso, para que los SQUIDS sean capaces de captar los cambios de flujo magnético, son indispensables para los sensores MEG los condensadores de flujo o bobinas de detección, que acoplados a los SQUIDS amplifican la señal y optimizan la resolución espacial de los sensores (Figura 8).

El sistema MEG Elekta Neuromag del Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Computacional del Centro de Tecnología Biomédica (Figura 9) con el cual se llevaron a cabo los registros MEG del presente trabajo, cuenta con 102 sensores en los que coexisten tres transformadores de flujo, dando lugar a un magnetómetro, cuya sensibilidad resulta mayor de cara a obtener información de regiones cerebrales más profundas y dos gradiómetros planares más sensibles a la actividad cortical superficial.



Figura 9. Sistema MEG Elekta Neuromag empleado en el Centro de Tecnología Biomédica (Madrid).

4.4. RUIDO MAGNÉTICO

Uno de los principales problemas a la hora de registrar actividad cortical con MEG es precisamente la sensibilidad necesaria para medir campos magnéticos ínfimos, ya que la sensibilidad al ruido magnético ambiental resulta muy elevada. Los campos generados por un teléfono móvil, un vehículo en movimiento o el propio campo magnético de la tierra resultan ensordecedores para la MEG. Por este motivo, los registros han de ser llevados a cabo dentro de un habitáculo acondicionado para la cancelación del ruido magnético ambiental. Esta cancelación magnética se lleva a cabo en una habitación aislada con una aleación de aluminio, níquel y hierro denominado μ -metal, cuyas propiedades de alta permeabilidad magnética permiten atenuaciones que oscilan entre los 90-130dB a 1Hz (**Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

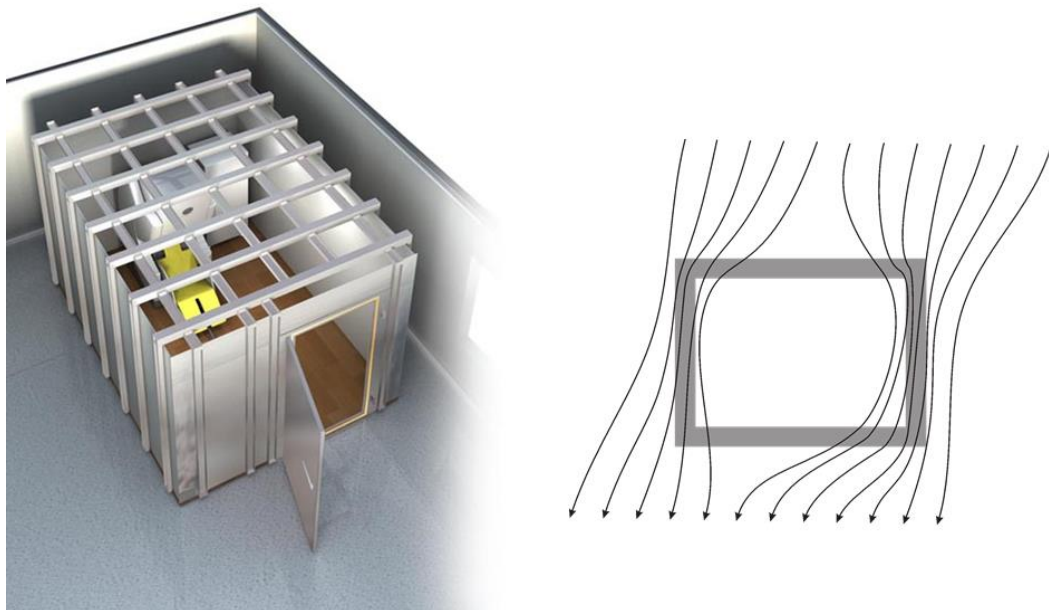


Figura 10. Habitación magnéticamente aislada donde se encuentra la MEG.

A pesar del aislamiento magnético del exterior de la MEG existen numerosos factores que pueden incidir en la fiabilidad de los datos recogidos: la presencia de elementos metálicos en la habitación aislada, tales como aparatos dentales, *stems*,

piercings o retedores dentales, provoca oscilaciones magnéticas que enmascaran la señal cerebral, provocando ciertas incompatibilidades a la hora de registrar actividad cortical.

Además de los ruidos magnéticos generados por elementos ajenos a los participantes, el ruido corporal de los mismos también supone un problema menor que debemos controlar: los artefactos cardíacos y visuales debidos a la contracción del músculo liso cardíaco o al movimiento de los globos oculares, son aspectos que deben ser tratados en la fase de preprocesado de los datos MEG. Con el objetivo de poder identificarlos, nos servimos de un sistema de cableado de EEG capaz de captar la actividad cardíaca y los parpadeos para posteriormente eliminar el ruido magnético producido por éstos mediante un análisis de componentes independientes (ICA).

Para la eliminación del resto de ruidos de carácter magnético producidos durante el registro MEG, se procede a la filtración de los datos *offline* mediante el método tSSS: *Temporal Signal Space Separation* (Taulu y Simona, Maxfilter 2.2 software, 2006). Este método permite la reconstrucción del origen de la información captada por cada uno de los sensores en un conjunto de armónicos esféricos cuyo origen puede venir de dentro del casco o de fuera de éste, lo cual permite identificar aquellas fuentes magnéticas ajenas a la actividad cerebral durante el registro y eliminarlas de los datos (Figura 11). Además, este sistema permite la correlación de fuentes localizadas dentro del casco con señales ruidosas conocidas (dentro del mismo) con un índice de correlación de 0.9 a través de ventanas temporales de 10", gracias al posicionamiento constante de la posición de la cabeza durante el registro, lo que permite además compensar los eventuales movimientos de la cabeza del participante durante la fase de adquisición y optimiza la posterior reconstrucción de fuentes corticales.

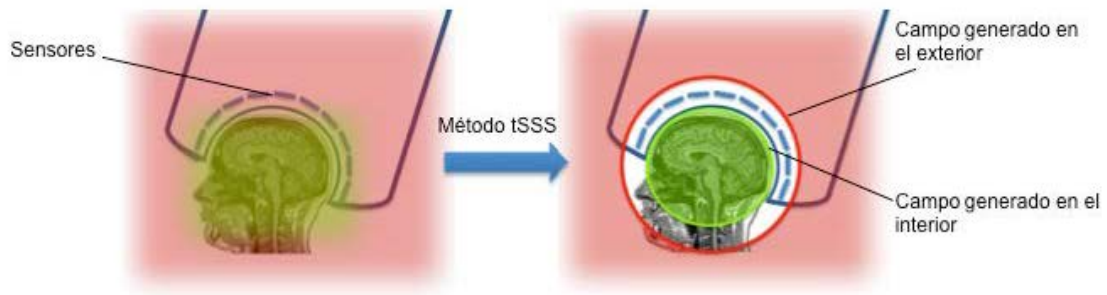


Figura 11. Eliminación de ruido externo mediante el método tSSS (Temporal Signal Space Separation).
Fuente: Martín-Buro, (2014).

4.5. OSCILACIONES MAGNÉTICAS NEURONALES

Las primeras evidencias de actividad electrofisiológica en animales fueron llevadas a cabo por R. Caton en 1875 (Niedermeyer, 1993). Pero no fue hasta 1929 cuando Hans Berger tomó las primeras medidas de actividad electroencefalografía en humanos, describiendo oscilaciones en torno a 10 Hz a las cuales denominó *oscilaciones alfa* (Berger, 1929).

A la hora de analizar la actividad de grupos neuronales, tanto en EEG como en MEG, nos referimos a las oscilaciones cerebrales; consisten en fluctuaciones periódicas de la excitabilidad de una población neuronal dada. Estas fluctuaciones grupales se producen de manera sincronizada, generando diferentes patrones de activación en función de la frecuencia de disparo a la que estén trabajando. Estos patrones de activación en diferentes frecuencias permiten la comunicación y la transmisión de información entre poblaciones neuronales (Schnitzler y Gross, 2005), mostrando variaciones espaciotemporales tanto en actividad espontánea (como los registros en estado de reposo o *resting state*) como en resolución de tareas (Akam y Kullmann, 2014).

Cuando estudiamos las oscilaciones neuronales en el cerebro, observamos que éstas se presentan en diferentes bandas de frecuencia, siendo las más comunes: ondas de

ultra baja frecuencia ($< 0.2\text{Hz}$); delta ($0.2\text{-}3.5\text{Hz}$); teta ($4\text{-}7.5\text{Hz}$); alfa ($8\text{-}13\text{Hz}$); beta ($14\text{-}30\text{Hz}$); gamma ($30\text{-}90\text{Hz}$) y las ondas de ultra alta frecuencia ($> 90\text{Hz}$) (Figura 12). Cada una de estas bandas de frecuencia ha sido relacionada con un proceso determinado y su distribución espacial en el cerebro puede variar de una a otra, así como coexistir en una misma región incluso durante una misma tarea.

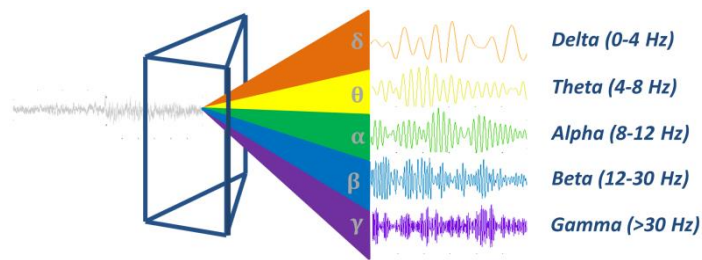


Figura 12. Bandas de frecuencia estudiadas con EEG y MEG. (Correas-Marín, 2017).

A continuación, se ofrece un breve resumen sobre las bandas previamente citadas:

Delta: δ

Esta banda de frecuencia ha sido estrechamente relacionada con ritmos de sueño, en concreto con el sueño profundo (Buzsáki, 2006) y ha sido relacionada con daño cerebral y coma. Además, parece estar presente tanto en redes corticales (con una distribución más rostral en adultos y más caudal en niños menores de dos años) como tálamo-corticales (Sauseng y Klimesch, 2008).

Teta: θ

Este ritmo ha sido asociado a procesos de memoria, particularmente en el sistema hipocampo-entorrinal y su comunicación con la corteza. Se ha apuntado a su relación con procesos de formación y recuperación de memoria espacial (Wang, 2010), así como de memoria declarativa y episódica (Sauseng y Klimesch, 2008; Roux y Uhlhaas, 2014). A

nivel prefrontal se ha relacionado con procesos atencionales y tareas de control cognitivo (Cavanagh y Frank, 2014).

Alfa: α

Se trata de uno de los ritmos más estudiados. Fue el primer ritmo cerebral descrito en 1929 por Hans Berger (Berger, 1929) y está asociado a estados de reposo en los que se expresa preeminentemente en regiones occipito-parietales, aunque desaparece al realizar tareas de concentración, fenómeno conocido como *desincronización de alfa*. También está implicado en tareas atencionales en regiones temporo-parietales y tareas de memoria semántica. Se ha apuntado a la expresión de alfa asociado a regiones en las que se ha producido daño cortical.

Se ha apuntado a que estas oscilaciones son de origen talámico, resultado de interacciones recíprocas entre neuronas excitatorias e inhibitorias. Congruentemente con su relación con estados de reposo, se ha encontrado un aumento acusado de ritmo alfa en la corteza visual en registros de ojos abiertos, aunque éste caía bruscamente cuando al participante se le pedía que realizara tareas de cálculo matemático o de imaginar escenas visuales (Buzsáki, 2006). En esta misma línea, se cree que alfa puede jugar un papel crucial en la inhibición de regiones específicas durante la realización de tareas en contextos experimentales (Roux y Uhlhaas, 2014).

Beta: β

Esta banda fue también descrita por primera vez por Berger y se expresa eminentemente en regiones frontales y centrales y tradicionalmente se ha relacionado estrechamente con regiones parietales implicadas en el control motor (Engel y Fries, 2010), en las que la amplitud de *beta* decrece drásticamente durante la ejecución de movimiento y justo antes de la misma incluso cuando el movimiento era imaginado,

implicando regiones motoras y premotoras (de Lange, Jensen, Bauer, y Toni, 2008) para verse rápidamente ampliadas tras la realización del movimiento antes de llegar a niveles de estado de reposo (Pfurtscheller, Pregenzer, y Neuper, 1994). Esta sincronización evocada se produce de manera bilateral en la corteza sensoriomotora, aunque se produce con mayor fuerza en el hemisferio contralateral.

Gamma: γ

Encontramos gran actividad cortical en gamma relacionada con procesos de integración de información, como la compleción perceptiva y comunicación entre diferentes regiones del cerebro. La compleción perceptiva hace referencia a la capacidad del integrar diferentes cualidades perfectivas no necesariamente completas en una percepción coherente. Este tipo de procesos son viables debido a que debido a su alta frecuencia se produce en una ventana oscilatoria muy breve (Buzsáki y Wang, 2012; Fries, Nikolid, y Singer, 2007). Además, gamma está considerado un indicador de la activación cortical ya que correlaciona con el metabolismo de glucosa (Oakes et al., 2004

OBJETIVOS GENERALES E HIPÓTESIS

Como se ha revisado en un apartado anterior, la literatura es consistente en afirmar la existencia de una conectividad funcional anómala en el TEA independientemente de la técnica de registro empleada (fMRI, EEG, MEG) y del estado cognitivo evaluado (actividad en reposo o tarea) (Hull et al., 2017; O'Reilly, Lewis, y Elsabbagh, 2017; Picci, Gotts, y Scherf, 2016; Vissers, Cohen, y Geurts, 2012; Wass, 2011). Sin embargo, estas mismas revisiones muestran escaso apoyo a las hipótesis iniciales, esbozando un patrón más complejo de hiper e hipoconectividad en el TEA.

Para poder avanzar en el entendimiento del papel que juegan las modulaciones en conectividad funcional dentro del TEA es preciso establecer un marco de trabajo bien definido (Lajiness-O'Neill et al., 2014). Y como indican estos autores, un buen candidato puede ser el estudio de la actividad en reposo de la red por defecto o *Default Mode Network* (DMN).

El presente trabajo se adscribe a este planteamiento por dos motivos. El estudio de la actividad cerebral en reposo tiene múltiples ventajas (Babiloni et al., 2016; Proal, et al., 2011): no requiere la presentación de estímulos ni la evaluación comportamental de los participantes, no produce fatiga ni genera estrés como el desempeño de tareas cognitivas, no existe un efecto de aprendizaje en la reiteración de su análisis y puede servir como biomarcador en estudios longitudinales.

El segundo motivo se centra en la propia red objeto de estudio. La red por defecto o *Default Mode Network* es una de las principales redes funcionales de la organización cerebral y se ha visto implicada en diversos trastornos psiquiátricos (Broyd et al., 2009; Buckner, Andrews-Hanna, y Schacter, 2008; Whitfield-Gabrieli y Ford, 2012) incluido el autismo (Assaf et al., 2010; Lee, Kyeong, Kim, y Cheon, 2016; Lynch et al., 2013; Padmanabhan et al., 2017; Washington et al., 2014).

Este trabajo consta de dos estudios con objetivos e hipótesis diferentes. Los objetivos del primer estudio son:

- 1) Caracterizar mediante magnetoencefalografía potenciales perturbaciones en la conectividad funcional en la red por defecto (DMN) en el TEA.
- 2) Examinar la relación de estas alteraciones con la sintomatología propia del trastorno, referida principalmente a aspectos de la cognición social.

En base a la literatura científica existente formulamos las siguientes hipótesis:

- A. El grupo TEA mostrará alteraciones significativas en los patrones de conectividad funcional dentro de la DMN en relación al grupo control. En concreto, los participantes con TEA mostraran niveles de conectividad funcional disminuidos en bandas de baja frecuencia y aumentados en bandas de alta frecuencia en comparación al grupo control.
- B. Las alteraciones en la conectividad funcional de la DMN en el grupo TEA correlacionaran con la intensidad de la afectación en cognición social. Dado que estas alteraciones pueden manifestarse en forma de hiper o hipoconectividad, se espera que las correlaciones alcancen tanto valores positivos como negativos.
- C. Las alteraciones en la conectividad funcional de la DMN en el grupo TEA correlacionaran con el grado de afectación reflejado en la puntuación total en la

Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo (ADOS). Dado que estas alteraciones pueden manifestarse en forma de hiper o hipoconectividad, se espera que estas correlaciones alcancen tanto valores positivos como negativos.

En base a la literatura previa y a los resultados obtenidos en el primer estudio, se plantean los siguientes objetivos para el segundo estudio:

- 1) Comprobar si las métricas locales de análisis de redes aplicadas a las principales áreas de la DMN, son sensibles a las modulaciones en los patrones de conectividad funcional en dicha red en el grupo TEA.
- 2) Caracterizar las diferencias topológicas entre participantes con autismo y participantes sanos en la organización global de la red cerebral.

A partir de estos objetivos formulamos las siguientes hipótesis:

- A. Áreas de la DMN en el grupo TEA, identificadas como alteradas en nuestro estudio anterior, mostrarán características topológicas significativamente distintas en comparación con el grupo control. De acuerdo con nuestro estudio anterior, estas diferencias serán evidentes en la banda de frecuencia gamma.
- B. A nivel global, los participantes con autismo, en comparación con el grupo control, mostrarán alteraciones en niveles de integración y segregación funcional, reflejando una organización más aleatoria de la red, alejada del balance óptimo característico de las redes de mundo pequeño.

PRIMER ESTUDIO

Análisis de la conectividad funcional en reposo de la red por defecto en el Trastorno del Espectro Autista

1. INTRODUCCIÓN

¿Qué hace el cerebro cuando no está involucrado en una tarea cognitiva dirigida a un objetivo concreto? Es decir, cuando está “descansando” o en “reposo” ¿Qué funciones realiza en este estado y cómo estas impactan en la cognición? Estas preguntas cobraron fuerza en el nuevo milenio desde que Shulman y colaboradores (1997) descubrieran una constelación de áreas corticales cuya actividad se reducía de manera consistente mientras se realizaban tareas no auto-referentes y dirigidas a un objetivo, en comparación a la activación mostrada en un estado pasivo de reposo (ojos cerrados u ojos abiertos con fijación visual en un determinado punto). En el año 2001, un estudio de tomografía por emisión de positrones acuñó el término “por defecto” en relación a la función cerebral observada en un estado pasivo de reposo (Raichle et al., 2001). Finalmente, Greicius y colaboradores (2003) emplearon el término *Default Mode Network* o red por defecto (DMN) en un experimento de resonancia magnética funcional que verificó la existencia de la misma. Desde entonces, más de 3000 artículos se han publicado sobre esta red que ha sido abordada desde distintos flancos científicos: tareas dirigidas, conectividad funcional, procesamiento auto-referente y divagación mental, neurofisiología, biología celular y su relación con distintos trastornos (Raichle, 2015).

No existe un consenso global respecto a las áreas que componen la DMN, aunque las principales regiones que la constituyen son: la corteza medial posterior (giro cingulado posterior y precúneo), la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal dorsomedial medial, la unión temporo-parietal o *temporoparietal junction* (TPJ) y regiones del lóbulo temporal medial como el hipocampo y áreas adyacentes (Li, Mai, y Liu, 2014; Mak et al., 2017; Padmanabhan, Lynch, Schaer, y Menon, 2017; Raichle, 2015; Spreng y Andrews-Hanna, 2015)

La *Default Mode Network* es particularmente relevante para entender el TEA puesto que la literatura científica revela que dicha red está involucrada en procesos de cognición social de carácter evaluativo (Gusnard y Raichle, 2001; Schilbach, Eickhoff, Rotarska-Jagiela, Fink, y Vogeley, 2008), procesos auto-referentes y autobiográficos (Andrews-Hanna, Smallwood, y Spreng, 2014; Buckner, Andrews-Hanna, y Schacter, 2008; Greicius y Menon, 2004; Gusnard y Raichle, 2001; Kim, 2010; Kim, Daselaar, y Cabeza, 2010; R. Nathan Spreng, Mar, y Kim, 2009), y procesos asociados a la Teoría de La Mente (R Saxe y Kanwisher, 2003; R. Nathan Spreng y Grady, 2010). De hecho, para algunos autores es posible, que la DMN sea la red neuronal más afectada dentro de los trastornos del espectro autista (Glerean et al., 2016), llegando a considerarse un endofenotipo en adolescentes (Moseley et al., 2015).

Estudios con personas sin patología muestran un solapamiento entre áreas relacionadas con la cognición social y la DMN (Bernas et al., 2018; Laird et al., 2011; Mars et al., 2012; Schilbach et al., 2008; Smith et al., 2009; R. Nathan Spreng et al., 2009), principalmente la corteza cingulada posterior, la corteza prefrontal medial y la unión temporo-parietal (Padmanabhan et al., 2017).

La gran mayoría de los estudios que exploran la conectividad funcional de la DMN son investigaciones que emplean resonancia magnética funcional como técnica de registro (Hull et al., 2017; Maximo, Cadena, y Kana, 2014; Picci, Gotts, y Scherf, 2016; Vissers, Cohen, y Geurts, 2012). Entre ellos, existen estudios que asocian alteraciones en la conectividad de la *Default Mode Network* con déficits sociales en adultos (Lai et al., 2010; Monk et al., 2009; Murdaugh et al., 2012; Van dem Hagen, Stoyanova, Baron-Cohen, y Calder, 2013), adolescentes (Assaf et al., 2010; Chen et al., 2016; Uddin et al., 2013; Weng et al., 2010; Ypma et al., 2016) y en niños (Di Martino et al., 2011; Lynch et al., 2013; Rudie et al., 2012; Yerys et al., 2015). La síntesis de la revisión llevada a cabo por Padmanabhan y colaboradores (2017) expone que la mayoría de los estudios con resonancia magnética funcional en TEA encuentran hiperconectividad entre nodos de la DMN durante la infancia, hipoconectividad durante la adolescencia y edad adulta, y resultados ambiguos en muestras que mezclan distintas etapas vitales. Existen también datos que no comulgan con tal afirmación, por ejemplo, Bernas y colaboradores (2018) no encontraron diferencias en los patrones de activación de la DMN (y otras redes de reposo) entre adolescentes con TEA y controles.

El punto fuerte de los estudios presentados hasta el momento radica en la gran resolución espacial que ofrece la fMRI. No obstante, como bien apuntan Kitzbichler y colaboradores (2015), la conectividad funcional está mediada por la sincronización neuronal en ritmos de oscilaciones cerebrales (Buzsaki, Draguhn, y Buzsáki, 2004; Buzsáki, 2009). Estas oscilaciones representan mecanismos de coordinación temporal de la actividad neuronal en redes corticales (Buzsáki, Anastassiou, y Koch, 2012; Wang, 2010b). Permiten la comunicación entre grupos de neuronas inmersos en procesos cognitivos (Fries, 2005; Uhlhaas, Roux, Rodriguez, Rotarska-Jagiela, y Singer, 2010) y pueden afectar al desarrollo neuronal, a la fisiopatología cerebral y alterar funciones

cognitivas (Uhlhaas et al., 2010; Uhlhaas y Singer, 2006). Para crear un modelo neurofisiológico del TEA es preciso conocer cómo las alteraciones funcionales del trastorno se asocian a determinadas bandas de frecuencia, tarea que no es posible desarrollar con fMRI (Kitzbichler et al., 2015).

Las técnicas de electroencefalografía (EEG) y magnetoencefalografía (MEG) permiten capturar las señales electrofisiológicas a una escala temporal de milisegundos, por lo que su alta resolución temporal las hace idóneas para analizar las oscilaciones neuronales (Ye, Leung, Schäfer, Taylor, y Doesburg, 2014) y así, poder caracterizar con mayor detalle la fisiopatología del TEA. Sin embargo, existen pocos estudios (en comparación con aquellos que emplean fMRI) que aborden la actividad neuronal en reposo del autismo con estas técnicas, siendo más escasos todavía, aquellos que se centran en la actividad de la DMN.

Respecto a la actividad global en reposo evaluada con EEG, un estudio encontró una conectividad local incrementada en la banda frecuencia teta y una conectividad de larga distancia disminuida en la banda de frecuencia alfa (8-10 Hz) entre áreas frontales y temporales en adultos con TEA (Murias, Webb, Greenson, y Dawson, 2007). Aunque otro estudio no encontró diferencias en la banda de frecuencia alfa (Mathewson et al., 2012). En adultos también, Barttfeld y colaboradores (2011) observaron en la banda de frecuencia delta, un incremento en la conectividad local en las áreas frontales y una hipoconectividad fronto-occipital de larga distancia. Un estudio con niños reportó hipoconectividad interhemisférica (bandas de frecuencia delta, teta, alfa y beta) y de la larga distancia (bandas de frecuencia delta y teta) en participantes con autismo (Coben, Clarke, Hudspeth, y Barry, 2008). En otro estudio con una muestra muy amplia de niños entre 1 y 12 años (463 con TEA y 571 controles), Duffy y Als (2012) reportaron hipoconectividad a nivel local en la banda de frecuencia beta (14-30 Hz.) en áreas

frontales y temporales. En conexiones a larga distancia encontraron tanto hiperconectividad como hipoconectividad en distintas bandas de frecuencia.

La magnetoencefalografía cuenta con la ventaja de que el campo magnético no se distorsiona al atravesar los tejidos cerebrales (meninges, cráneo y cuero cabelludo), lo que favorece una mayor precisión en la localización y detección de las oscilaciones neuronales en comparación al EEG (Kaiser y Lutzenberger, 2005). Erigiéndose así, en una técnica de registro especialmente indicada para analizar la conectividad funcional en redes distribuidas (de Pasquale et al., 2010; Hipp, Hawellek, Corbetta, Siegel, y Engel, 2012; Palva y Palva, 2012).

Hasta la fecha, muy pocos son los estudios que han explorado la actividad en estado de reposo del TEA con MEG. Se han encontrado anomalías en la conectividad global en adolescentes con autismo (Pollonini et al., 2010a). En una muestra de jóvenes adultos con autismo Tsiaras y colaboradores (2011) reportaron perturbaciones en la banda de frecuencia alfa, hallando una conectividad local atenuada en áreas frontales, temporales y en el lóbulo parietal izquierdo. Simultáneamente describieron hipoconectividad de larga distancia entre conexiones que involucraban áreas frontales y temporales en esa misma banda de frecuencia. Cornew y colaboradores (2012) encontraron en niños y adolescentes con TEA incrementos de potencia en bandas de alta frecuencia (20-120 Hz), en las bandas de frecuencia delta (1-4 Hz), y teta (4-8 Hz) en zonas parietales y occipitales, y en la banda de frecuencia alfa (8-12 Hz) en zonas posterior temporales, parietales y occipitales. Además, los incrementos de la potencia de en la banda de frecuencia alfa en zonas temporales y parietales correlacionaron de manera positiva con la severidad de los síntomas autistas medidos con la Escala de Respuesta Social o *Social Responsiveness Scale* (SRS) (Constantino y Gruber, 2005). Un estudio con niños y adolescentes con autismo encontró un incremento de conectividad local en la

banda de frecuencia alfa en la corteza sensitivomotora (Xiang et al., 2016). Kikuchi y colaboradores (2015) reportaron una hipoconectividad en la banda de frecuencia teta en niños de 3 a 7 años con autismo entre regiones anteriores del lóbulo izquierdo y regiones posteriores del lóbulo derecho que correlacionaba de manera negativa con la sintomatología evaluada con la Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo o *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) (Lord et al., 2000).

Ghanbari y colaboradores (2015) apuntaron un incremento tanto en la conectividad local en los lóbulos frontales en la banda de frecuencia delta como en la conectividad a larga distancia en áreas temporales, parietales y occipitales en la banda de frecuencia alfa, en niños y adolescentes con autismo. Sin embargo, otro estudio con niños con TEA sólo encontró un incremento de potencia en la banda de frecuencia alfa en el parietal izquierdo que, correlacionaba con la severidad de los síntomas medidos el SRS (Edgar et al., 2015). Por el contrario, Ye y colaboradores (2014) encontraron un decremento de la conectividad a larga distancia entre áreas parietales y occipitales en una muestra de niños y adolescentes con TEA en las bandas de frecuencia teta y alfa. Este mismo estudio reportó incrementos en la conectividad a larga distancia en niños y adolescentes con autismo entre áreas frontales, temporales y regiones subcorticales en las bandas de frecuencia beta y gamma que predecían la severidad de los síntomas evaluados con el ADOS. Kitzbichler y colaboradores (2015) encontraron hiperconectividad local generalizada en la banda de frecuencia gamma, e hipoconectividad en la banda de frecuencia beta, principalmente en áreas frontales, temporales y mediales en participantes con TEA con un rango de edad que abarcaba desde los 6 hasta los 21 años. Por el contrario, un estudio no encontró ninguna diferencia en la banda de frecuencia gamma en niños con autismo frente a controles (Pérez Velázquez y Galán, 2013).

Un único estudio hasta la fecha (Lajiness-O'Neill et al., 2018) examina de manera específica en el TEA la conectividad funcional de la DMN empleando como técnica de registro la magnetoencefalografía. Tras analizar la actividad en reposo de niños con autismo entre 8 y 12 años y compararla con el grupo control, sólo alcanzaron significación estadística las diferencias halladas en la banda de frecuencia gamma. Encontraron una hipoconectividad en esta banda entre áreas frontales, temporales y parietales. La mayor parte de los enlaces significativos se aglutinan en conexiones fronto-temporales y fronto-parietales involucrando a los giros angular y temporal medio. Además, encontraron que la conectividad entre el giro angular izquierdo y el giro frontal medio derecho correlacionaba con las habilidades sociales de comunicación e interacción medidas con el SRS-2 de todos los participantes (a menor conectividad peor comunicación e interacción social).

Como apuntan Lajiness y colaboradores (2018), para clarificar las alteraciones de la conectividad funcional del TEA es necesario un marco de trabajo bien delimitado. Este marco, lo puede proporcionar el estudio de la conectividad funcional en la DMN. Las redes son complejas y dinámicas no sólo en el tiempo, sino también, en el espacio. Por tanto, es esencial acceder de manera conjunta al aspecto temporal y espacial del objeto de análisis. En este estudio pretendemos, en primer lugar, caracterizar mediante magnetoencefalografía, en el espacio de fuentes y para distintas bandas de frecuencia, las posibles alteraciones en conectividad funcional existentes en la DMN dentro del TEA. En segundo lugar, examinar la relación de estas perturbaciones con los déficits en cognición social asociados al trastorno.

En base a la literatura existente, nuestras hipótesis son:

1. La conectividad funcional entre áreas fronto-temporales y fronto-parietales de la DMN en el grupo TEA, en comparación al grupo control, estará significativamente disminuida, en las bandas de baja frecuencia teta y alfa (Coben, Clarke, Hudspeth, y Barry, 2008b; Kikuchi et al., 2015b; Ye et al., 2014) y aumentada en las bandas de alta frecuencia beta y gamma (Cornew et al., 2012; Kitzbichler et al., 2015; Ye et al., 2014).
2. Las alteraciones en la conectividad funcional de la DMN del grupo TEA correlacionarán con la intensidad de la afectación en cognición social evaluada mediante los instrumentos SRS y MASC.
3. Las alteraciones en la conectividad funcional de la DMN en el grupo TEA correlacionaran con el grado de afectación reflejado en la puntuación total del ADOS.

2. MÉTODO

2.1. PARTICIPANTES

La muestra estuvo compuesta por 14 participantes con TEA, de edades comprendidas entre los 16 y los 31 años y 14 participantes control con edades comprendidas entre los 18 y los 27 años. Todos fueron reclutados en la Unidad de Psiquiatría del Niño y del Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Los participantes con autismo tenían un diagnóstico previo en base a los criterios diagnósticos de la cuarta edición revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV TR), respaldado durante la evaluación mediante la Escala de Observación y Diagnóstico del Autismo (ADOS) y la Entrevista

Revisada de Diagnóstico del Autismo (ADI-R). Las evaluaciones clínicas fueron llevadas a cabo por profesionales sanitarios con amplia experiencia en el campo.

Los participantes fueron seleccionados acorde a los siguientes criterios: (1) La no presencia de ningún trastorno perteneciente al eje I del DSM-IV TR; (2) La no existencia de daño cerebral traumático u otras alteraciones de carácter médico o neurológico y (3) la no presencia de incompatibilidades con los registros fMRI o MEG. Para evitar resultados que pudieran explicarse debido a discapacidad intelectual se seleccionaron de una muestra inicial, participantes con un CI mayor o igual a 80 evaluado con la Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV (WAIS-IV). Como se muestra en la Tabla 10 no existen diferencias significativas en edad ni en inteligencia entre los grupos.

Tabla 10.

Contraste de Mann-Whitney para las variables de inteligencia y edad entre grupos

	TEA (n=14)			Controles (n=14)			<i>U</i>	<i>p</i>
	M	SD	Rango	M	SD	Rango		
Edad	20,43	4,32	16-31	21,21	3,09	18-27	119	0,331
WISC-IV								
CIT	103,50	15,49	81-129	109,19	16,15	78-129	122	0,285
ICV	112,36	16,8	85-137	116,36	19,92	78-147	108,5	0,635

Nota: CIT = Cociente Intelectual Total; ICV = Índice de Comprensión verbal

Tampoco existen diferencias entre los grupos en cuanto al sexo *Chi cuadrado* (1, 28) = 2,154; $p = ,142$ o la preferencia manual *Chi cuadrado* (1, 28) = 0,373; $p > ,541$.

Nueve de los participantes del grupo TEA tomaban fármacos psicotrópicos. Cinco de ellos tomaban una combinación de fármacos antidepresivos y antipsicóticos y un participante tomaba una combinación de fármacos psicoestimulantes y antidepresivos. Dos participantes tomaban fármacos psicoestimulantes y otro participante

exclusivamente fármacos antidepresivos. En el grupo control un participante tomaba fármacos antirretrovirales.

Todos los protocolos fueron aprobados por el Comité Ético del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Antes de iniciar el estudio todos participantes, o sus tutores legales, otorgaron su consentimiento informado por escrito.

2.2. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

- Escala de Observación y Diagnóstico del Autismo (ADOS, *Autism Diagnosis Observation Schedule*; Lord et al., 2000)

El ADOS es un completo sistema estandarizado de observación semiestructurada de la comunicación, la interacción social recíproca, conducta estereotipada, intereses restringidos y otras conductas anormales, así como el juego de ficción en niños con sospecha de trastorno del espectro autista. Mediante actividades estructuradas de juego y conversación, el entrevistador va provocando en el evaluado una serie de repuestas que le permiten determinar la presencia de comportamientos autistas. En base a unos algoritmos se proporcionan puntos de corte para el autismo y trastornos del espectro autista. Son las conductas comunicativas y la interacción social recíproca los que se utilizan para el algoritmo diagnóstico.

Su administración es compleja y requiere una formación especializada. El tiempo de aplicación de cada módulo son 30 minutos pudiendo ampliarse más tiempo si se considera necesario. La escala se estructura en cuatro módulos aplicados en función del nivel de competencia verbal y su edad, lo que permite la evaluación de niños con distintos niveles de desarrollo. El primer módulo se aplica para niños pre verbales y sin habla espontánea; el segundo módulo se aplica para niños que no son verbalmente fluidos,

aunque presentan cierta flexibilidad en el uso de las frases; el tercer módulo se reserva para niños verbalmente fluidos y el cuarto módulo para niños con mayor capacidad conversacional. En los dos primeros módulos predominan el uso de juguetes y situaciones interactivas mientras que los dos últimos se basan más en el uso de la entrevista. La edad mental mínima de aplicación es de 18 meses y se desaconseja su utilización ante la sospecha de pérdida auditiva relevante y dificultades motrices.

- Escala de Responsividad Social (SRS, *Social Responsive Scale* ; Constantino y Gruber, 2005)

Esta escala con dos versiones, una para padres y otra para maestros, ofrece información cuantitativa sobre alteraciones características de la conducta interpersonal de los niños con trastornos del espectro autista y otros trastornos del desarrollo. Consta de 65 ítems con un formato de respuesta tipo *Likert* de cuatro opciones de respuesta, que permiten graduar la presencia de la alteración. Utilizada como prueba de *screening* o como parte de una batería de evaluación del autismo, los autores recomiendan su uso para niños entre los 4 y 18 años. El tiempo de aplicación oscila entre los 15 y 20 minutos. Se compone de 5 subescalas que en su conjunto ofrecen una puntuación total indicando el nivel de deterioro. A mayor puntuación, mayor nivel de deterioro. Las subescalas son: *Conciencia Social*, que alude a la capacidad de captar las señas sociales, con elementos que representan los aspectos sensoriales del comportamiento social recíproco (reacciona ante las personas como si fueran objetos); *Cognición Social*, referido a la capacidad de interpretar las señas sociales una vez que se perciben (interpretación literal del lenguaje y no entender el significado real de una conversación); *Comunicación Social*, que engloba los elementos conductuales y expresivos de la interacción social (incongruencias entre la expresión facial y el tono de la conversación); *Motivación Social*, recoge el grado en el que el individuo se involucra en interacciones sociales, la presencia de ansiedad social e

inhibición y empatía social; y finalmente la escala de *Manierismos Autistas* que comprende la presencia de conductas estereotipadas e intereses restringidos (dificultades en cambiar de actividad)

Las propiedades psicométricas son adecuadas. Channell et al., (2015) reportaron una consistencia interna $\alpha = 0,94$ para varones y 0,96 para mujeres y adecuados niveles de validez concurrente. Los autores señalan una fiabilidad test-retest de 0,83. (Constantino et al., 2003). Begay (2016) reporta coeficientes de fiabilidad superiores a 0,80 para la subescalas y buena consistencia interna .

- Película para la Evaluación de la Cognición Social (*MASC, Movie for the Assessment of Social Cognition*; Dziobek et al., 2006)

Se utilizó la versión adaptada al castellano por Lahera y colaboradores (2014). El instrumento es una película diseñada para la evaluación de la cognición social a través de la integración de distintos canales de información. El canal visual procesa información relativa al reconocimiento fácil de emociones y de las miradas, mientras que el canal auditivo evalúa aspectos paralingüísticos, como la prosodia. El canal verbal se centra en los aspectos del lenguaje. La película, de unos quince minutos de duración muestra una escena de cuatro personajes en una cena. Los temas relevantes versan sobre la amistad y el amor. Los sujetos son instruidos para que presten atención a las intenciones, pensamientos y sentimientos de los personajes, ya que durante el visionado de la película han de responder a 46 preguntas con formato de respuesta múltiple en la que únicamente una respuesta es correcta. Las otras tres respuestas reflejan distintos tres tipos de errores en relación a la Teoría de la Mente. Los errores de *Sobrementalización (Hiper ToM)* reflejan la atribución de estados mentales sin causa aparente. Los errores de *Inframentalización (Hipo ToM)* responden a la falta de atribución de estados mentales con causa aparente. La *Ausencia de mentalización (No ToM)* indica la falta total

mentalización, atribuyendo causalidad física en vez de mental. Los evaluados tienen 30 segundos para contestar cada pregunta y el tiempo total de la prueba oscila entre los 45 y 70 minutos.

La adaptación española, ofrece buenas propiedades psicométricas, con una consistencia interna de $\alpha = 0,86$, similar a la que obtuvieron los autores originales $\alpha = 0,84$.

2.3. ADQUISICIÓN DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA

Con el fin de ayudar a la solución del problema inverso en MEG se adquirió una imagen de resonancia magnética estructural potenciada en T1 para cada uno de los participantes. Dichas imágenes fueron adquiridas en un equipo Philips Intera 1.5T (Phillips Medical System, The Neatherlands) localizado en el Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid. La imagen fue adquirida usando una secuencia *Gradiend-Echo* ultra rápida con tiempo de repetición de 8,11 ms, tiempo de eco de 3,72 ms, y ángulo de inclinación de 8°.

2.4. REGISTRO MEG Y PRE PROCESADO DE LA SEÑAL

Con anterioridad al registro MEG, la cabeza de los participantes fue digitalizada en 3D con el sistema *Fastrak Polhemus* y se tomaron tres puntos anatómicos de referencia (nación, preauricular izquierdo y preauricular derecho). Se colocaron cuatro bobinas de localización *HPI* (*Head Position Indicators*), dos en el la frente (uno a cada lado) y dos sobre sendas apófisis mastoides (detrás de cada oreja), registrando su localización anatómica. Estas bobinas se emplean durante la adquisición señal para la localización y monitorización exacta de la posición de la cabeza dentro del casco MEG. Para terminar,

se colocó un electrooculograma (EOG) vertical en montaje bipolar sobre el ojo izquierdo para detectar movimientos oculares y parpadeos.

Para la adquisición de la señal biomagnética se empleó un sistema MEG de 306 canales (102 magnetómetros y 204 gradiómetros planares) Elekta Vectorview (Elekta AB, Stockholm, Sweden), instalado dentro de una sala magnéticamente aislada (Vacuumschmelze GmbH, Hanau, Germany) localizada en el Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Computacional del Centro de Tecnología Biomédica de la Universidad Politécnica de Madrid.

La actividad cortical fue registrada con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz durante cuatro minutos en los que los participantes permanecían sentados, en una posición relajada, con los ojos cerrados, dentro del sistema MEG. Durante la adquisición se aplicó un filtro *online* paso banda entre 0,1 y 330 Hz como mecanismo anti-alias.

Para eliminar el ruido magnético externo de la señal registrada se empleó el algoritmo de separación espacio temporal de fuentes tSSS (*Temporal Signal Space Separation*) (Taulu y Simola, 2006, Maxfilter 2.2 software), estableciendo un umbral de correlación igual a 0,9 y una ventana temporal de 10 segundos. Este mismo algoritmo fue usado para corregir los movimientos del participante a lo largo del registro.

Los parpadeos, movimientos musculares y saltos de señal en los 306 canales (o sensores) fueron detectados inicialmente de manera automática mediante el paquete de herramientas FieldTrip (Oostenveld et al., 2011). Posteriormente fueron inspeccionados de manera visual por un experto en MEG. A continuación se aplicó un algoritmo de separación ciega de fuentes *Second Order Blind Identification (SOBI)* (Belouchrani, Abed-Meraim, Cardoso, y Moulines, 1997) para eliminar las componentes que

corresponden a actividad cardiaca, ocular o ruido. Finalmente, las series temporales fueron segmentadas en épocas libres de artefactos de cuatro segundos de duración.

2.5. RECONSTRUCCIÓN DE LA SEÑAL EN FUENTES

Para la reconstrucción de la señal en fuentes sólo se emplearon los datos recogidos por los magnetómetros, puesto que tras la aplicación del algoritmo *tSSS* la señal procedente de magnetómetros y gradiómetros es altamente redundante (Garcés, López-Sanz, Maestú, y Pereda, 2017).

El modelo de fuentes utilizado fue definido originalmente sobre el modelo MNI152 desarrollado por el *International Consortium for Brain Mapping* (ICBM) (Mazziotta et al., 2001). Se definió una rejilla homogénea, con separación de 1 cm, y las fuentes se modelaron como dipolos tridimensionales localizados en sus nodos. El resultado fue un modelo volumétrico de 2459 fuentes que cubre todo el volumen cerebral. A continuación, se empleó el atlas anatómico AAL (Automated Anatomical Labeling (Tzourio-Mazoyer et al., 2002)) para etiquetar cada una de las fuentes. Este atlas proporciona una cobertura total de la corteza cerebral y ha sido empleado en múltiples estudios MEG (Nakamura et al., 2018; Rodríguez-Rajo et al., 2018; Tewarie et al., 2018; van Dellen et al., 2013). Sólo aquellas fuentes pertenecientes a la materia gris cortical se tuvieron en consideración en pasos sucesivos.

La imagen de resonancia T1 de cada participante fue segmentada en materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo empleado el paquete de herramientas SPM12. Esta segmentación se empleó para generar un modelo de conducción de una sola capa. A continuación, se trasladó la rejilla de fuentes al espacio del sujeto, empleando una transformación lineal entre el modelo MNI y la imagen anatómica individual. Tanto el

modelo de conducción como el modelo de fuentes se realinean con el espacio MEG empleado una imagen tridimensional de la cabeza extraída de la imagen anatómica del participante y el modelo tridimensional de su cabeza obtenido en la preparación del registro MEG. Con estos datos se calculó el *lead field* de cada participante empleando un método basado en una solución esférica corregida (Nolte, 2003)

Los segmentos libres de artefactos fueron filtrados en las bandas de frecuencia clásicas delta δ (2-4 Hz), teta θ (4-8 Hz), alfa α (8-12 Hz), beta baja β -1 (12-20 Hz), beta alta β -2 (20-30 Hz), y gamma γ (30-45 Hz). Para evitar distorsiones de fase, el filtrado se realizó mediante un proceso de doble pasada, y se emplearon 2000 muestras de datos reales como relleno en cada uno de los extremos de los segmentos para evitar efectos de borde. Finalmente, la reconstrucción de la señal en las fuentes se realizó por separado para cada banda de frecuencia empleando el método denominado *Linearly Constrained Minimum Variance (LCMV) beamformer* (van Veen, van Drongelen, Yuchtman, y Suzuki, 1997).

2.6. CÁLCULO DE LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL

Para abordar la conectividad funcional partimos del modelo de sincronización en fase (Pikovsky, Rosenblum, Kurths, y Hilborn, 2002; Rosenblum, Pikovsky, y Kurths, 1996) evaluada mediante el método Phase Locking Value (PLV) (Lachaux, Rodriguez, Martinerie, y Varela, 1999). Esta aproximación evalúa la distribución de los valores de las diferencias entre las fases de las señales de cada par de fuentes (Mormann, Lehnertz, David, y E. Elger, 2000). Las fases instantáneas fueron extraídas empleando la señal analítica de Hilbert usando 2000 muestras de datos reales como relleno en cada uno de los extremos para evitar efectos de borde. Para reducir el tamaño de las matrices de conectividad, los valores PLV de las fuentes fueron promediados en torno a las áreas

definidas en el atlas AAL, obteniendo un único valor PLV por cada par de áreas corticales definidas en el mismo.

Finalmente, se extrajo una matriz seleccionando aquellas áreas pertenecientes a la DMN. En concreto, de manera bilateral y siguiendo la descripción anatómica del AAL, se seleccionaron: del lóbulo frontal, el giro orbital frontal superior, el giro orbital medial frontal superior, y el giro recto; del lóbulo parietal, el giro angular, el giro supramarginal, el precúneo, y el giro parietal inferior; y del lóbulo límbico se seleccionaron el cíngulo anterior y posterior, el hipocampo, y el parahipocampo.

2.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Para evaluar las diferencias de conectividad entre los grupos empleamos la prueba no paramétrica de Mann-Whitney (1947). Para asegurar la precisión de los resultados, se han llevado a cabo una serie de pruebas estadísticas basadas en test de permutaciones. Para ello se almacenaron los valores originales del estadístico U , y posteriormente se repitieron los análisis aleatorizando la asignación de participantes a los grupos, pero manteniendo el tamaño original de los mismos. Este proceso se repitió 100.000 veces, obteniendo cada vez un nuevo valor U , lo que permite la creación de una distribución nula de valores U adaptada a las características de los datos. Esta distribución se usó para calcular el valor p corregido asociado al valor original de U .

Dado el alto número de comparaciones la probabilidad de obtener un número elevado de falsos positivos es alta. Para solventar este problema se empleó el método de corrección de comparaciones múltiples *False Discovery Rate* (FDR; (Benjamini y Hochberg, 1995)) con una $Q = 0,1$ (una tasa del 10% de falsos positivos).

Para examinar las diferencias en cognición social entre los grupos se empleó la prueba U de Mann-Whitney (1947). Para evaluar la relación entre las alteraciones en conectividad detectadas y las escalas SRS y MASC se empleó el coeficiente de correlación de Spearman. En estos análisis, la variable de la conectividad funcional consistió en el promedio de los valores PLV de los enlaces significativos del área a correlacionar. Este parámetro es empleado comúnmente en teoría de grafos, y es denominado *strength* (Stam, 2014). Se utilizaron como variables de conectividad el *strength* de la DMN y el *strength* de las tres áreas con mayor número de diferencias significativas para cada hemisferio. Como variables de la cognición social se emplearon las puntuaciones obtenidas en los siguientes test: (a) SRS-Total, (b) SRS-Conciencia Social, (c) SRS-Cognición Social, (d) SRS-Comunicación Social, (e) SRS-Motivación Social, (f) MASC-Hipermentalización, (g) MASC-Inframentalización y (h) MASC-Ausencia de Mentalización. Las correlaciones se calcularon de manera independiente para el grupo TEA y el grupo Control, y posteriormente para la muestra total de participantes. Dado el limitado número de participantes en el estudio, el colapsar ambos grupos nos permitió examinar la relación general entre conectividad funcional y la cognición social. También se exploró la relación entre conectividad funcional y las puntuaciones de los participantes con TEA en las escalas de competencia social del ADOS.

3. RESULTADOS

3.1. CONECTIVIDAD FUNCIONAL

De las bandas de frecuencia analizadas, sólo las diferencias significativas encontradas en la banda de frecuencia gamma sobrevivieron al criterio FDR aplicado ($Q = 0,1$). Todas las diferencias muestran una mayor conectividad funcional en la DMN en el grupo TEA respecto al grupo control. Concretamente, en 28 de los 231 enlaces posibles. No se encontró ningún patrón de conectividad incrementada en grupo control frente al grupo con TEA.

Las diferencias se distribuyeron a nivel hemisférico de la siguiente manera: 12 conexiones se produjeron a nivel intrahemisférico (6 en el hemisferio derecho y 6 en el hemisferio izquierdo) y 16 conexiones fueron interhemisféricas. A nivel de lóbulos, 9 de ellas involucraban al lóbulo frontal, 7 al lóbulo cingulado, 3 al lóbulo límbico y 22 al lóbulo parietal. La Figura 13 muestra el número de conexiones entre áreas de la DMN que muestran una mayor conectividad en la banda de frecuencia gamma agrupadas por lóbulos según el atlas AAL.

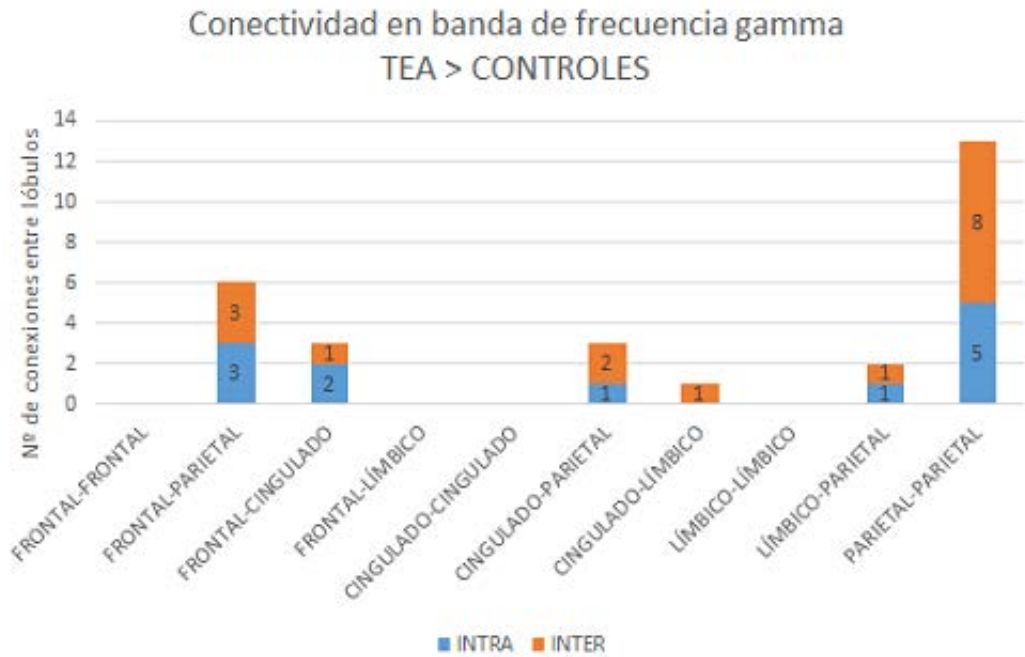


Figura 13. Diferencias corticales en la actividad de la banda de frecuencia gamma en *resting state* del grupo TEA comparado con grupo control. El eje y refleja el número de conexiones con diferencias significativas (de 231) y el eje x la distribución de los pares por lóbulos. En azul los enlaces intrahemisféricos y en naranja los enlaces interhemisféricos.

El mayor número de conexiones se produce en el par parietal-parietal. De las 13 conexiones que contempla este par, 5 son intrahemisféricas y 8 interhemisféricas. Le sigue la dupla frontal-parietal con 6 conexiones, 3 intrahemisféricas y 3 interhemisféricas. Las combinaciones frontal-cingulado y cingulado-parietal consolidaron 3 conexiones cada una. La primera con dos conexiones intrahemisféricas y una interhemisférica y el patrón contrario en la segunda. Una conexión de cada tipo se observó en el par límbico-parietal y una única conexión interhemisférica en la dupla límbico-cingulado. No se observaron conexiones entre los lóbulos frontal y límbico, entre los lóbulos cingulados ni entre los lóbulos límbicos. En la Figura 14 se muestra esta misma información de manera gráfica distribuyendo las conexiones en los lóbulos frontal, parietal y temporal.

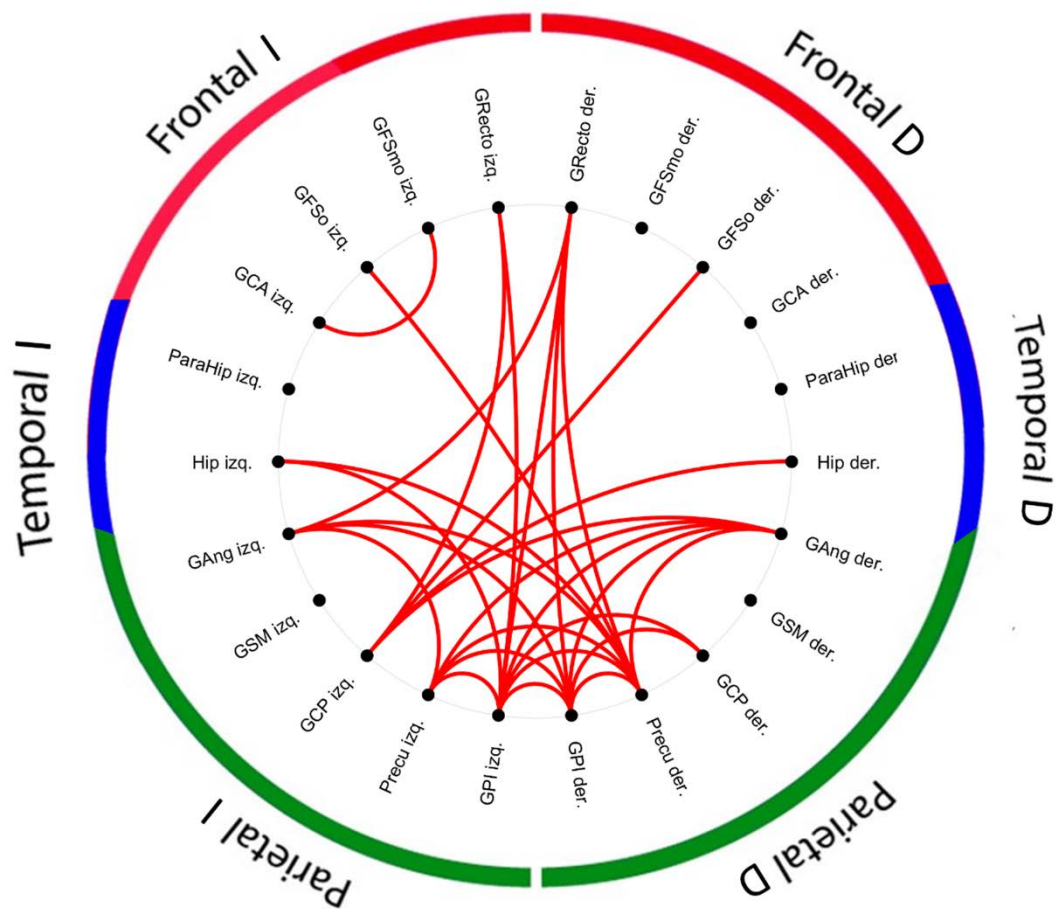


Figura 14. Gráfico de círculo que muestra los enlaces de conectividad funcional estadísticamente significativos en la banda de frecuencia gamma (en rojo, TEA > Controles) en la actividad en reposo de la red por defecto evaluada con *Phase Locking Value*.

La Tabla 11 recoge el número de conexiones de agrupadas por área. En ella se puede observar como el área que aglutina un mayor número de conexiones es el giro parietal inferior con 15, seguido del precúneo con 13 y del giro angular con 9. Ninguna conexión involucró ni al giro supramarginal ni al parahipocampo.

Tabla 11.

Conexiones con diferencias significativas de actividad en la banda de frecuencia gamma en resting state del grupo TEA comparado con grupo control agrupadas por áreas

Áreas de la DMN	Frecuencia de conexiones
Giro Parietal Inferior	15
Pecúneo	13
Giro Angulado	9
Giro Recto	6
Giro Cingulado posterior	6
Hipocampo	3
Giro Orbital Frontal Superior	2
Giro Orbital Medial Frontal Superior	1
Giro Cingulado anterior	1
Parahipocampo	0
Giro Supramarginal	0

En la Figura 15 se muestran las conexiones significativas proyectadas en la corteza cerebral, en la que se observa un patrón fronto-posterior e intra/inter hemisférico a nivel parietal.

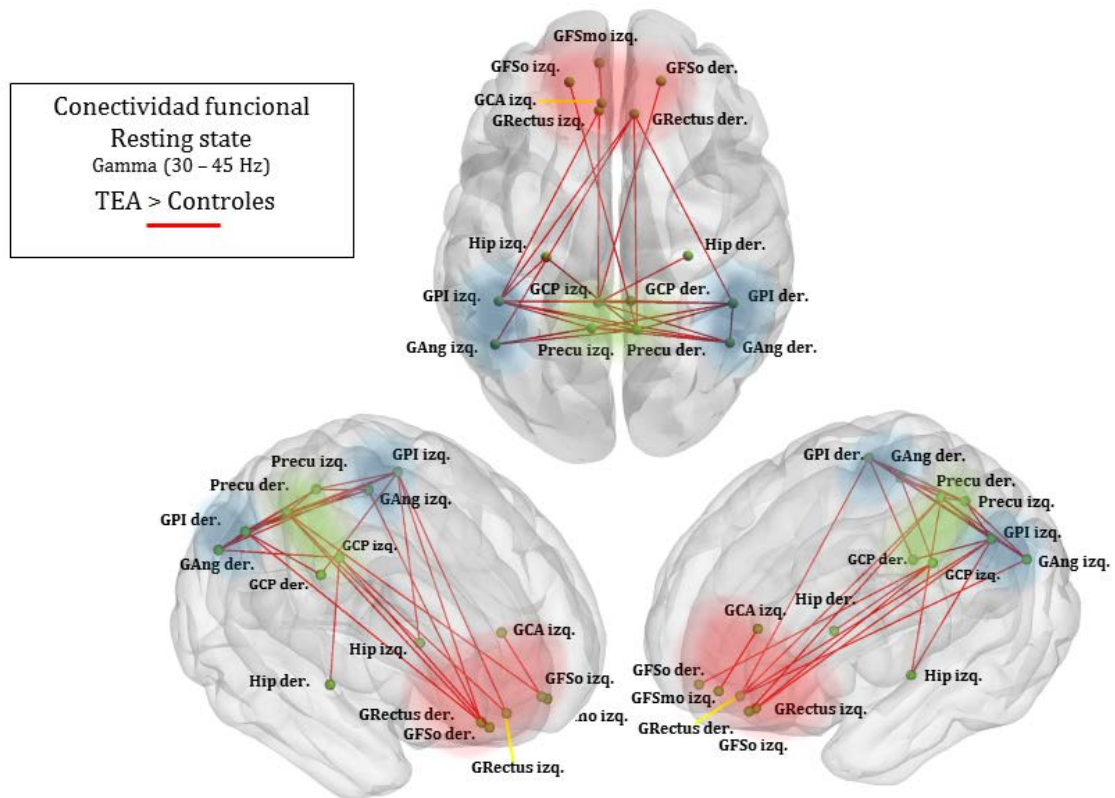


Figura 15. Proyección en la corteza cerebral de los enlaces de conectividad funcional estadísticamente significativos en la banda de frecuencia gamma (en rojo, TEA > Controles) en la actividad en reposo de la red por defecto evaluada con *Phase Locking Value*.

3.2. COGNICIÓN SOCIAL

Los resultados sobre el contraste U de Mann-Whitney entre el grupo con TEA y el grupo control en las distintas escalas del SRS y MASC se recogen en la Tabla 12.

Tabla 12.*Contraste U de Mann-Whitney para las escalas SRS y MASC entre el grupo TEA y control*

	TEA		Control		<i>p</i>
	(n=14)		(n=14)		
	M	DE	M	DE	
SRS					
Total	83,42	14,41	47,67	7,71	0,000**
Conciencia Social	63,83	8,98	46,58	8,64	0,000**
Cognición Social	77,83	11,65	51,42	12,15	0,000**
Comunicación Social	79,33	16,92	46,25	6,39	0,000**
Motivación Social	90,17	17,26	50,75	7,06	0,000**
MASC					
Sobrementalización	5,77	2,12	6,50	3,11	0,611
Inframentalización	8,69	5,54	4,58	3,37	0,060
Ausencia Mentalización	5,46	4,960	1,25	0,754	0,007**

Nota: la tabla muestra la puntuación media (M) y la desviación estándar (DE) del grupo TEA y Control para cada una de las escalas al considerarse más ilustrativos que los rangos promedio. ** $p < ,01$.

Como se aprecia en la Tabla 12, los resultados muestran una diferencia estadísticamente significativa en todas las subescalas, así como en la puntuación total del cuestionario SRS. En la subescala Motivación Social ($U = 1,50$; $p = 0,000$), el rango promedio del grupo con TEA es 18,38 y el del grupo control es 6,63. En la subescala de comunicación social ($U = 3,00$; $p = 0,000$), el rango promedio del grupo con Tea es 18,25 y el del grupo control es 6,75. En la subescala de cognición social ($U = 9,50$; $p = 0,000$), el rango promedio del grupo con Tea es 17,71 y el del grupo control es 7,29. En la subescala de conciencia social ($U = 11,00$; $p = 0,000$), el rango promedio del grupo con TEA es 17,58 y el del grupo control es 7,42. Finalmente el total de la escala muestra también una diferencia significativa ($U = 1,00$; $p = 0,000$), el rango promedio del grupo con Tea es 18,42 y el del grupo control es 6,58. Los resultados señalan que en esta escala,

el nivel de afectación social del grupo con TEA es significativamente superior al grupo control.

En referencia a cuestionario MASC se han apreciado diferencias estadísticamente significativas en una de las tres escalas que componen el cuestionario, no hallándose diferencias en la escala Sobrementalización ($U = 68,50$; $p = 0,611$), el rango promedio del grupo con TEA es 12,27 y el del grupo control es 13,79; ni en la escala Inframentalización ($U = 43,50$; $p = 0,060$), el rango promedio del grupo con TEA es 15,65 y el del grupo control es 10,13. Encontramos diferencias significativas en la escala Ausencia de Mentalización ($U = 29,50$; $p = 0,007$), el rango promedio del grupo con TEA es 16,73 y el del grupo control es 8,96.

Para cada uno de los grupos analizados individualmente, el análisis correlacional entre el *strength total* de la DMN con las escalas del SRS no mostró relaciones estadísticamente significativas. Sin embargo, empleando las puntuaciones de todos los participantes se encontraron correlaciones positivas entre los valores de conectividad funcional y las escalas de Conciencia Social ($\rho = 0,42$; $p = 0,043$), ver Figura 16, y Cognición Social ($\rho = 0,44$; $p = 0,029$), ver Figura 17 y también con el cómputo total del cuestionario ($\rho = 0,42$; $p = 0,043$) ver Figura 18. Todas las correlaciones fueron positivas y mostraron una fuerza de asociación moderada.

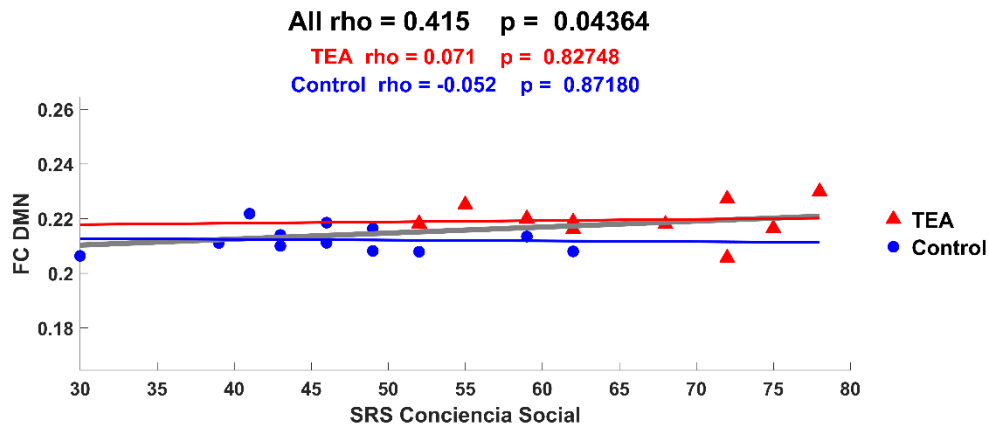


Figura 16. Correlación de Spearman entre el *strength* total de la DMN y la escala de Conciencia Social. La línea gris representa la correlación de la escala con el total de los participantes.

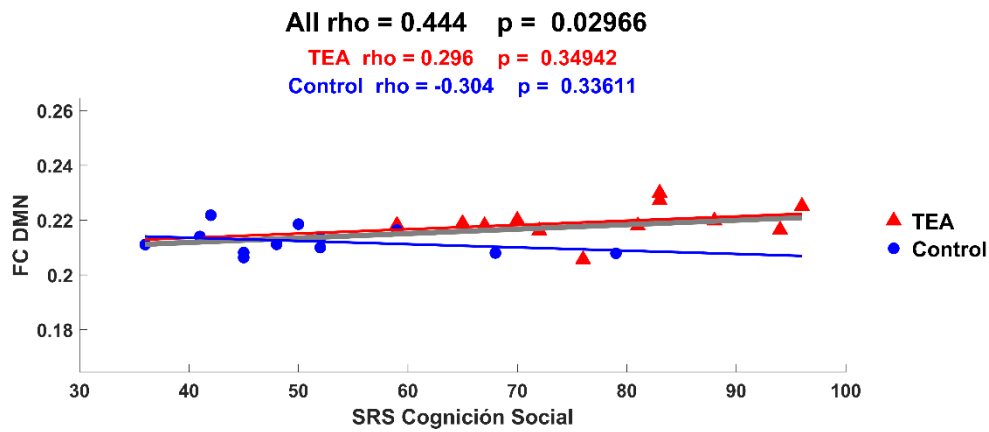


Figura 17. Correlación de Spearman entre el *strength* total de la DMN y la escala de Cognición Social-SRS. La línea gris representa la correlación de la escala con el total de los participantes.

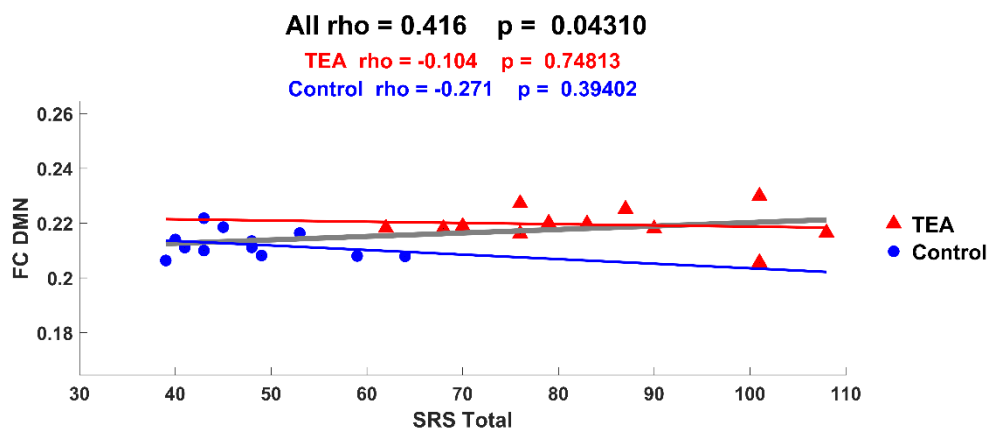


Figura 18. Correlación de Spearman entre el *strength* total de la DMN y la escala Total-SRS. La línea gris representa la correlación de la escala con el total de los participantes.

Respecto al MASC, al igual que con el SRS, tampoco se encontraron correlaciones significativas en ninguno de los grupos. Las correlaciones significativas se hallaron de nuevo incluyendo las puntuaciones de todos los participantes en su conjunto, y se establecieron entre la conectividad funcional y la escala ausencia de mentalización (No ToM) ($\rho = 0,55$; $p = 0,004$) ver Figura 19.

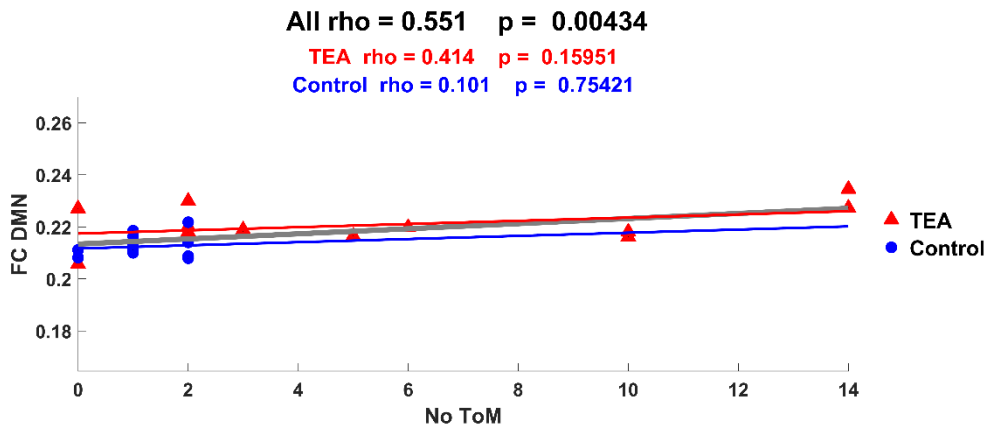


Figura 19. Correlación de Spearman entre el *strength total* de la DMN y la escala Ausencia de Mentalización (No ToM) del MASC. La línea gris representa la correlación de la escala con el total de los participantes.

Tabla 13.

Correlación de Spearman entre el strength total de la DMN y las escalas SRS y MASC

ESCALA	DMN	
	ρ (Rho)	p
SRS		
Conciencia Social	0,42	0,043*
Cognición Social	0,44	0,029*
Comunicación Social	0,39	0,062
Motivación Social	0,37	0,079
Manierismos	0,38	0,067
Total	0,42	0,043*
MASC		
Sobrementalización	0,16	0,436
Inframentalización	0,32	0,117
Ausencia de Mentalización	0,55	0,004**

Notas: $n = 28$. DMN=Default Model Network. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Las correlaciones totales de las escalas SRS y MASC con el *strength total* de la DMN para el total de los participantes se muestra en la Tabla 13.

Atendiendo a las correlaciones por áreas con las escalas del SRS, de nuevo no se encontraron correlaciones significativas para ninguno de los dos grupos. Igualmente encontramos significación estadística al considerar el total de los participantes.

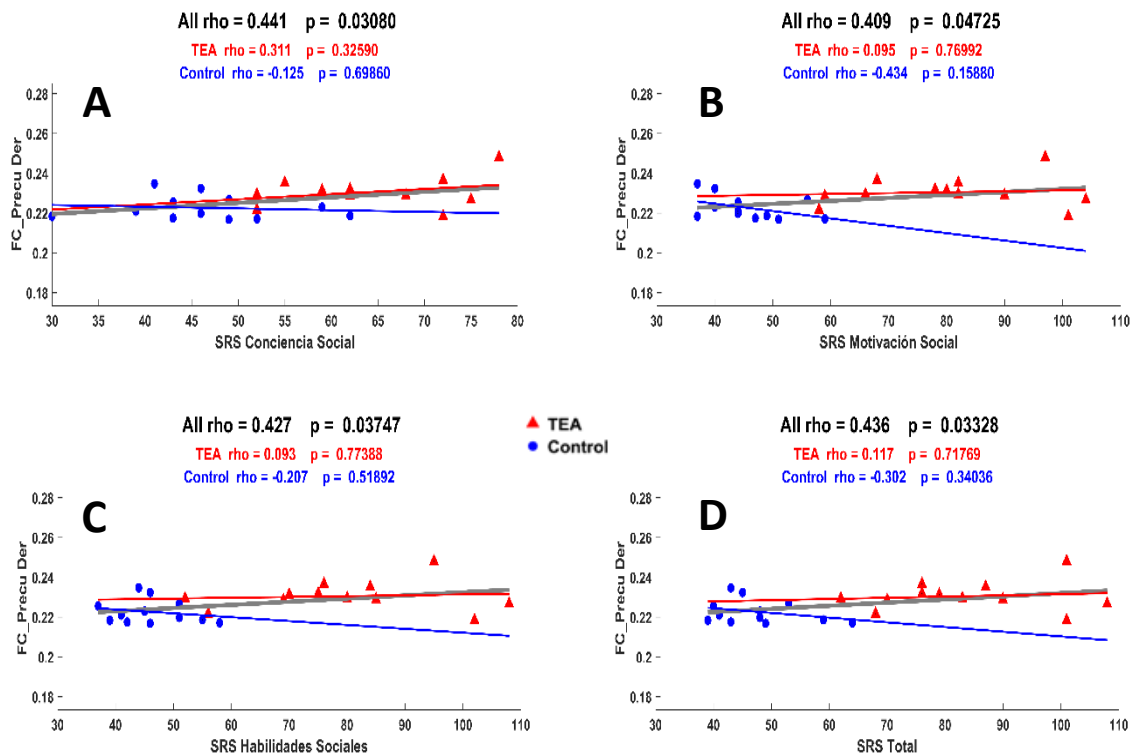


Figura 20. Correlación de Spearman entre el *strength* del precúneo derecho y las escalas SRS. (A) Correlación con la escala de Conciencia Social. (B) Correlación con la escala de Motivación Social. (C) Correlación con la escala de Comunicación Social (Habilidades Sociales). (D) Correlación con la escala Total. La línea gris representa la correlación de la escala con el total de los participantes.

La escala de Conciencia Social correlaciona sólo con el precúneo derecho ($rho = 0,44$; $p = 0,030$). La escala de Cognición Social correlaciona con el giro parietal inferior izquierdo ($rho = 0,42$; $p = 0,042$), y el giro angular izquierdo ($rho = 0,42$; $p = 0,041$). La escala de Comunicación Social correlaciona con el precúneo derecho ($rho = 0,43$; $p =$

0,037), al igual que la escala de Motivación Social ($\rho = 0,41$; $p = 0,047$) y la puntuación total de la escala ($\rho = 0,44$; $p = 0,033$). Todas las correlaciones son positivas y muestran una fuerza de asociación moderada. La Figura 20, la Figura 21 y la Figura 22 muestran la representación gráfica de las correlaciones de las escalas SRS agrupadas por áreas.

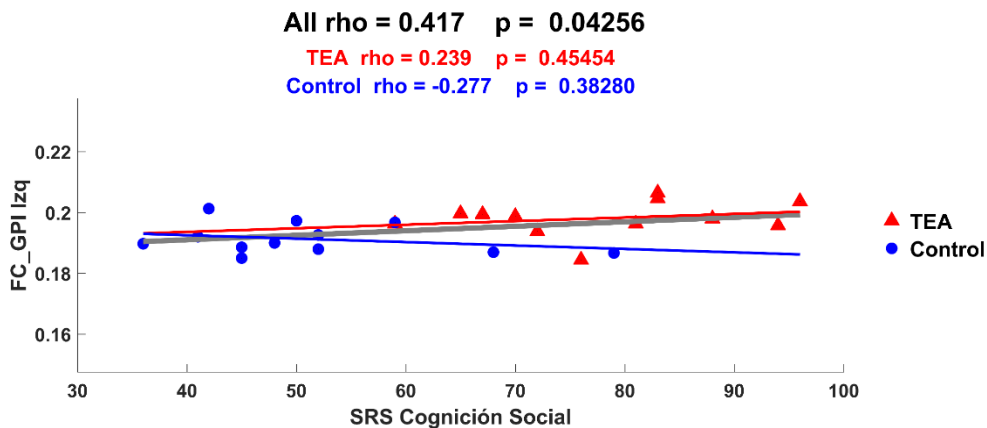


Figura 21. Correlación de Spearman entre el *strength* del giro parietal inferior izquierdo y la escala Cognición Social-SRS. La línea gris representa la correlación de la escala con el total de los participantes.

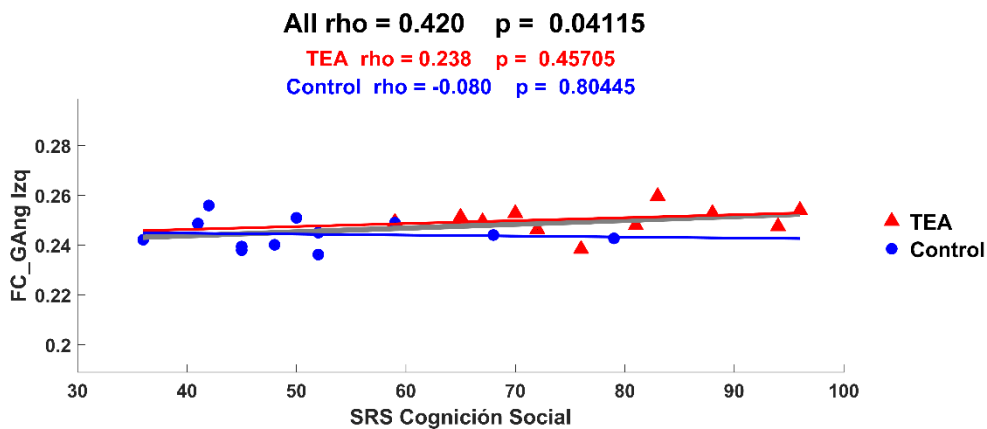


Figura 22 Correlación de Spearman entre el *strength* del giro angular izquierdo y la escala Cognición Social-SRS. La línea gris representa la correlación de la escala con el total de los participantes.

En relación a las escalas de errores del MASC, ni los errores de sobrementalización ni de inframentalización mostraron correlación significativa en ningún área. Sin embargo, la escala de Ausencia de Mentalización (No ToM) correlacionó positiva y moderadamente con todas las áreas contrastadas. Se obtuvo una

correlación ($\rho = 0,56$; $p = 0,003$) con el giro parietal inferior izquierdo (Figura 23), y una correlación ($\rho = 0,54$; $p = 0,005$) con el giro parietal inferior derecho (Figura 24).

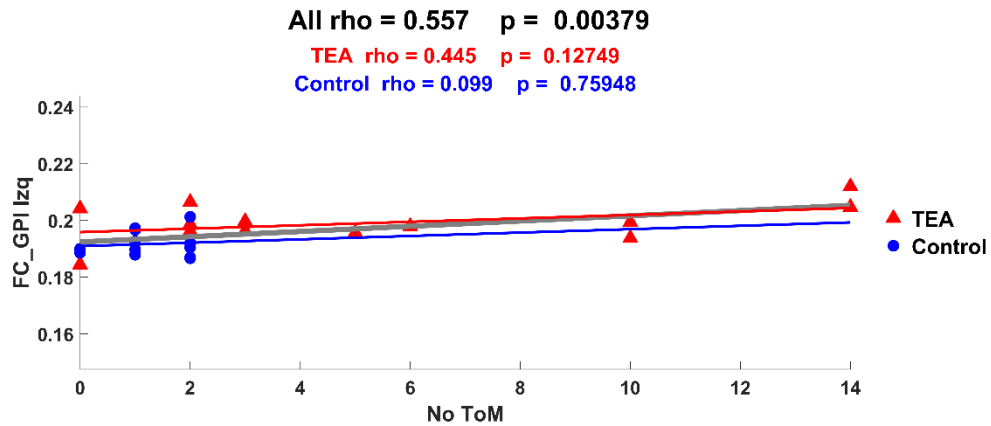


Figura 23. Correlación de Spearman entre el *strength* del giro parietal inferior izquierdo y la escala Ausencia de Mentalización (No ToM)-MASC. La línea gris representa la correlación de la escala con el total de los participantes.

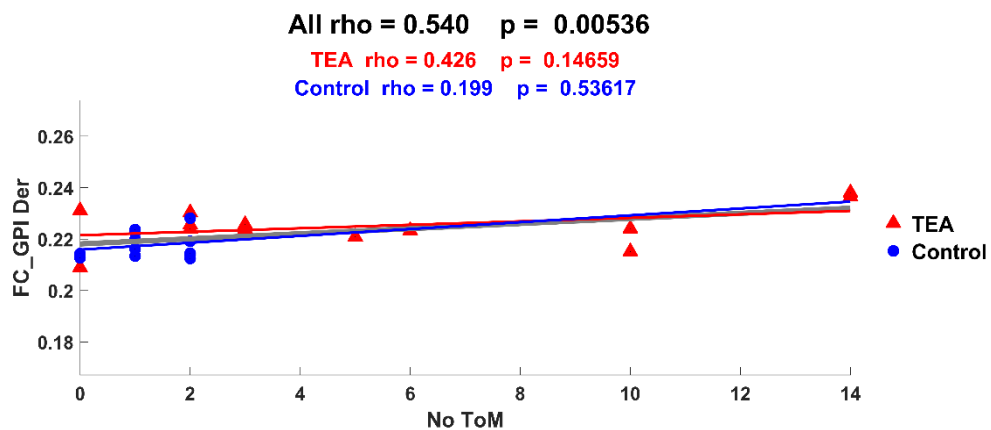


Figura 24. Correlación de Spearman entre el *strength* del giro parietal inferior derecho y la escala Ausencia de Mentalización (No ToM)-MASC. La línea gris representa la correlación de la escala con el total de los participantes.

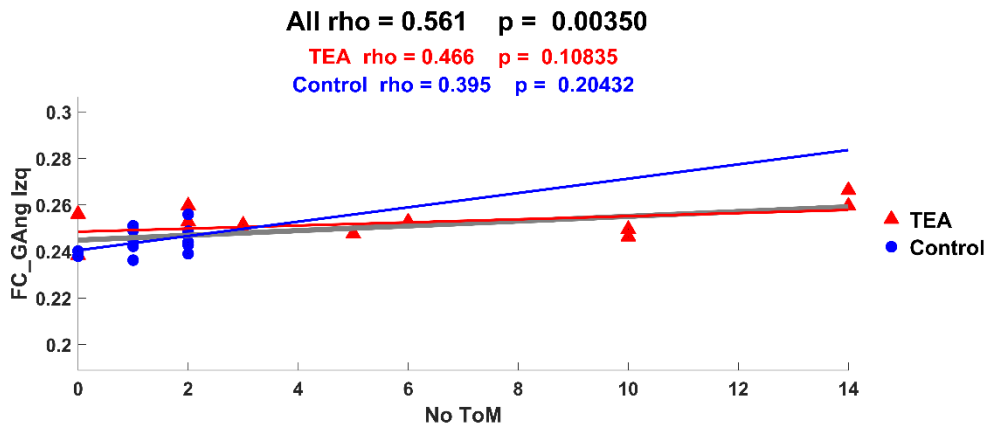


Figura 25. Correlación de Spearman entre el *strength* del giro angular izquierdo y la escala Ausencia de Mentalización (No ToM)-MASC. La línea gris representa la correlación de la escala con el total de los participantes.

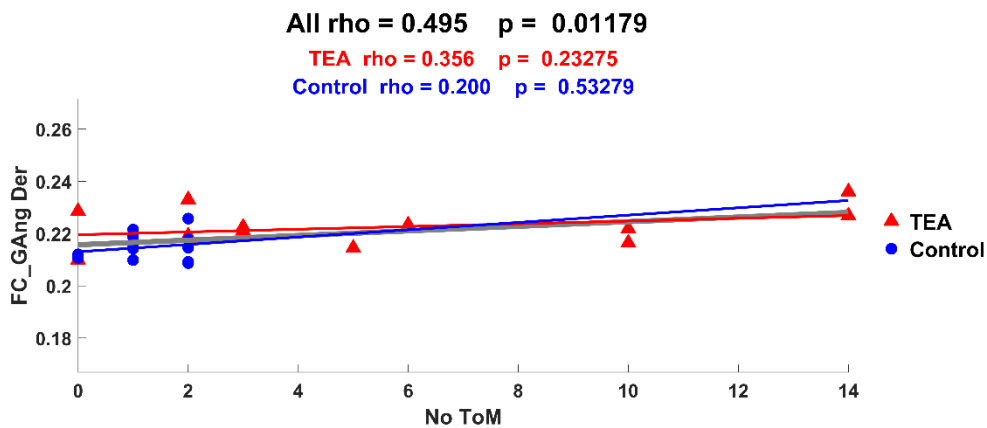


Figura 26. Correlación de Spearman entre el *strength* del giro angular derecho y la escala Ausencia de Mentalización (No ToM)-MASC. La línea gris representa la correlación de la escala con el total de los participantes.

Correlacionó significativamente con el giro angular izquierdo ($rho = 0,56$; $p = 0,003$) Figura 25 y con el giro angular derecho ($rho = 0,50$; $p = 0,011$), ver Figura 26.

Finalmente correlacionó con el precúneo izquierdo ($rho = 0,49$; $p = 0,013$), ver Figura 27, y con el precúneo derecho ($rho = 0,44$; $p = 0,027$), ver Figura 28.

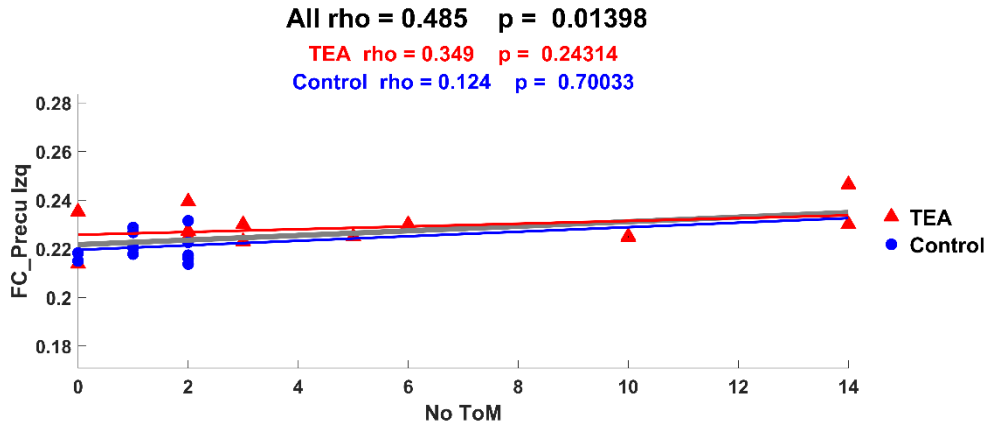


Figura 27. Correlación de Spearman entre el *strength* del precúneo izquierdo y la escala Ausencia de Mentalización (No ToM)-MASC. La línea gris representa la correlación de la escala con el total de los participantes.

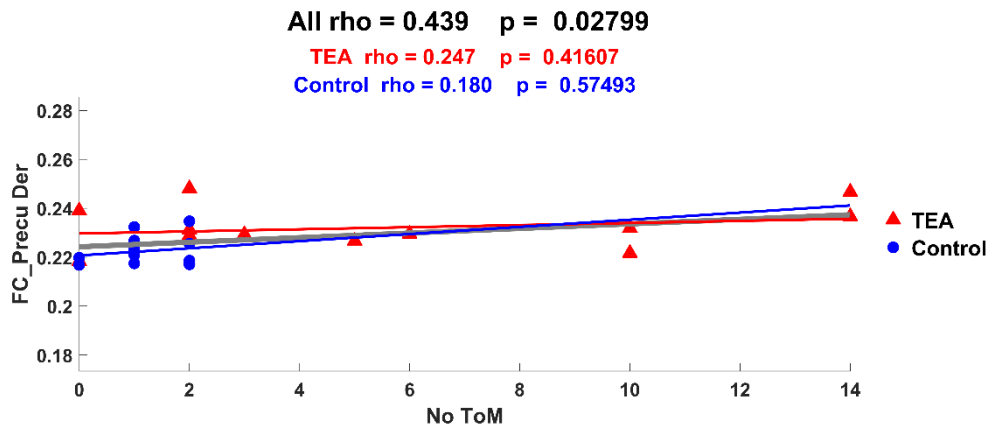


Figura 28. Correlación de Spearman entre el *strength* del precúneo derecho y la escala Ausencia de Mentalización (No ToM)-MASC. La línea gris representa la correlación de la escala con el total de los participantes.

Las correlaciones totales de las escalas SRS y MASC con el *strength* de cada una de las áreas exploradas para el total de los participantes se muestra en las tablas Tabla 14 y Tabla 15.

Tabla 14.*Correlación de Spearman de las escalas SRS y MASC por áreas cerebrales*

ESCALA	ÁREA CEREBRAL					
	GPI IZQ		GPI DCHO		ANG IZQ	
	ρ (Rho)	p	ρ (Rho)	p	ρ (Rho)	p
SRS						
Conciencia Social	0,39	0,061	0,37	0,071	0,40	0,054
Cognición Social	0,42	0,042*	0,38	0,096	0,42	0,041*
Comunicación Social	0,36	0,088	0,29	0,166	0,34	0,107
Motivación Social	0,32	0,122	0,25	0,235	0,30	0,158
Manierismos	0,38	0,063	0,29	0,176	0,35	0,099
Total	0,39	0,059	0,32	0,122	0,37	0,074
MASC						
Sobrementalización	0,25	0,224	0,21	0,313	0,21	0,313
Inframentalización	0,29	0,163	0,27	0,186	0,35	0,088
Ausencia de Mentalización	0,56	0,003*	0,54	0,005*	0,56	0,003*

Nota: n = 28. GPI IZQ = Giro parietal inferior izquierdo, GPI DCHO = Giro parietal inferior derecho, ANG IZQ = Giro angular izquierdo. * $p < 0,05$.

Tabla 15.*Correlación de Spearman de las escalas SRS y MASC por áreas cerebrales (Continuación)*

ESCALA	ÁREA CEREBRAL					
	ANG DCHO		PREC IZQ		PREC DCHO	
	ρ (Rho)	p	ρ (Rho)	p	ρ (Rho)	p
SRS						
Conciencia Social	0,36	0,084	0,36	0,083	0,44	0,030*
Cognición Social	0,36	0,084	0,38	0,071	0,40	0,051
Comunicación Social	0,35	0,095	0,37	0,078	0,43	0,037*
Motivación Social	0,33	0,115	0,33	0,111	0,41	0,047*
Manierismos	0,31	0,141	0,36	0,088	0,38	0,071
Total	0,36	0,082	0,38	0,066	0,44	0,033*
MASC						
Sobrementalización	0,25	0,231	0,25	0,225	0,17	0,415
Inframentalización	0,29	0,159	0,27	0,186	0,25	0,230
Ausencia de Mentalización	0,50	0,011*	0,49	0,013*	0,44	0,027*

Nota: n = 28. PREC IZQ = Precúneo izquierdo, PREC DCHO = Precúneo derecho; ANG DCHO = Giro angular derecho. * $p < 0,05$.

No se encontraron correlaciones significativas entre las puntuaciones totales del ADOS y las alteraciones en la conectividad funcional del grupo con TEA.

4. DISCUSIÓN

De acuerdo a la primera hipótesis propuesta, esperábamos encontrar una conectividad funcional significativamente disminuida en las bandas de frecuencia teta y alfa entre áreas fronto-parietales y fronto-temporales de la DMN en el grupo TEA, en comparación con el grupo control que, sin embargo, no hemos detectado. De igual manera, los resultados no señalan una conectividad funcional significativamente incrementada en la banda de frecuencia beta en el grupo TEA, tal y como se esperaba. A pesar de ello, nuestra hipótesis se ha cumplido parcialmente a la luz de los resultados observados en la banda de frecuencia gamma.

Los participantes con TEA mostraron un patrón de hiperconectividad en la banda gamma entre distintas áreas de la DMN. 6 de los 28 links significativos se centran en conexiones fronto-parietales (3 intra y 3 interhemisféricos). Un hallazgo inesperado es la alta concentración de conexiones en los lóbulos parietales, que prácticamente suponen la mitad de las diferencias detectadas. De estas 13 conexiones, 5 son intrahemisféricas y 8 interhemisféricas involucrando principalmente al giro parietal inferior, el giro angular y el precúneo.

Nuestros hallazgos van en contra de la corriente general de la literatura que defiende una hipoconectividad funcional a larga distancia dentro del TEA en estado de reposo (Barttfeld et al., 2013, 2011b; Coben et al., 2008a; Murias et al., 2007; Tsiaras et

al., 2011), al menos en relación a la banda de frecuencia gamma y circunscritos a la DMN. También chocan frontalmente con el estudio de Lajiness-O'Neill y colaboradores (2018). Por el contrario, nuestros resultados están en consonancia con estudios de resonancia magnética funcional que han encontrado hiperconectividad funcional a larga distancia dentro de la DMN (Delmonte, Gallagher, O'Hanlon, McGrath, y Balsters, 2013; Lynch et al., 2013; Redcay et al., 2013), y entre áreas de la DMN y otras áreas cerebrales (Chien, Lin, Lai, Gau, y Tseng, 2015). Los datos obtenidos son consistentes también con el estudio MEG de Ye y colaboradores (2014). Estos investigadores reportaron incrementos en la conectividad funcional a larga distancia en niños y adolescentes con autismo. En concreto, entre áreas frontales, temporales, y regiones subcorticales, precisamente, en la banda de frecuencia gamma.

El incremento encontrado en la conectividad entre áreas fronto-parietales en estado de reposo contrasta con resultados previos que describen, mediante fMRI, decrementos de conectividad entre áreas frontales y parietales asociados a déficits en memoria de trabajo (Koshino et al., 2005), coordinación visomotora (Villalobos et al., 2005), imaginación visual (Kana et al., 2006) y funciones ejecutivas (Kana et al., 2009). Esta hipoconectividad fronto-parietal también ha sido observada mediante MEG en niños con TEA en la evaluación de funciones ejecutivas (Perez Velazquez et al., 2009) y en adultos durante reconocimiento de caras y procesamiento emocional (Mennella, Leung, Taylor, y Dunkley, 2017). Así, los incrementos de conectividad fronto-parietal reportados en nuestro estudio estarían reflejando una organización ineficiente de dicha red, ya durante el estado de reposo, que se manifestaría conductualmente durante la ejecución de tareas dependientes de la misma. De acuerdo con esta idea, estudios previos mediante MEG han demostrado que incrementos de conectividad, en estado de reposo, en redes

relacionadas con tareas específicas, se relacionan con una peor ejecución en tareas que involucran el normal funcionamiento de esas redes (Del Río et al., 2012).

Además, la hiperconectividad intraparietal derecha en el grupo TEA podría ser un indicador de la existencia de una alteración en las redes atencionales que involucran cortezas mediales y dorsales (ElShafei, Fornoni, Masson, Bertrand, y Bidet-Caulet, 2018; Keehn, Müller, y Townsend, 2013), y que afectaría a la flexibilidad cognitiva y recursos atencionales clásicamente descritos en el TEA (Goldstein, Johnson, y Minshew, 2001).

La disparidad de los resultados encontrados mediante magnetoencefalografía y electroencefalografía en el estudio de la actividad en reposo del autismo puede deberse, en parte, a la propia heterogeneidad del trastorno. No obstante, se han de tener en consideración las diferencias en el rango de edad de los participantes, el marco espacial del cómputo de la conectividad: sensores (Ghanbari et al., 2015; Kitzbichler et al., 2015; Pollonini et al., 2010; Tsiaras et al., 2011) *versus* fuentes (Cornew et al., 2012; Edgar et al., 2015; Lajiness-O'Neill et al., 2018; Xiang et al., 2016), el propio estado de reposo: ojos abiertos (Kitzbichler et al., 2015; Lajiness-O'Neill et al., 2018; Ye et al., 2014) *versus* ojos cerrados (Cornew et al., 2012; Edgar et al., 2015; Ghanbari et al., 2015) y las diversas técnicas y métricas de análisis.

Tal puede ser el impacto de estas variables que podrían explicar el contraste encontrado entre nuestros resultados (hiperconectividad en conexiones fronto-parietales y conexiones intra e inter parietales en la banda de frecuencia gamma) y los resultados de Lajiness-O'Neill et al., (2018) (hipoconectividad en conexiones fronto-temporales y fronto-parietales en la banda de frecuencia gamma), a pesar de que ambos estudios emplean la misma técnica de registro (MEG) y analizan la misma red cortical. Creemos que el principal factor de impacto es el rango de edad de los participantes. Nuestro estudio

contempla una muestra de jóvenes adultos, mientras que en el estudio de Lajiness-O'Neill et al., la muestra está compuesta por niños entre 8 y 12 años. En fMRI se ha descrito un patrón evolutivo en la conectividad funcional del TEA que sugiere un cambio desde una hiperconectividad en la infancia a una hiperconectividad en la edad adulta (Rudie y Dapretto, 2013; Supekar et al., 2013; Uddin et al., 2013), mediado por cambios hormonales en la pubertad (Crone y Dahl, 2012). Si bien, ninguno de los dos estudios encaja en este patrón evolutivo (posiblemente por la técnica de registro) el paso de la infancia a la adultez discrimina ambas muestras. Otro factor relevante puede ser el propio estado de reposo. En nuestro caso evaluamos un estado de reposo con ojos cerrados mientras que Lajiness-O'Neill et al., lo hicieron con ojos abiertos. Se ha demostrado que entre ambos estados de reposo la conectividad funcional puede cambiar dentro de una misma muestra tanto en EEG (Barry, Clarke, Johnstone, y Brown, 2009) como en fMRI (Nair et al., 2018). Otro aspecto metodológico a tener en cuenta es el atlas empleado para la reconstrucción de la señal en fuentes. En nuestro trabajo empleamos el AAL (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) que define 90 áreas mientras que el estudio de Lajiness-O'Neill et al., emplean un atlas diferente de 54 áreas (Shattuck et al., 2008), por tanto, en su estudio las áreas seleccionadas contemplan mayor un volumen que las áreas de nuestro estudio. Además, no existen una equivalencia perfecta entre las áreas definidas en ambos atlas.

A pesar de lo expuesto, los resultados obtenidos en nuestro estudio sobre la conectividad funcional del TEA en estado de reposo muestran una doble vertiente de interés: uno, aportan sustrato a las corrientes teóricas que defienden que las alteraciones en la banda de frecuencia gamma juegan un rol determinante tanto en las alteraciones cognitivas y comportamentales del TEA, como en la fisiopatología del mismo. Y dos, las

diferencias encontradas en los participantes con autismo están localizadas en regiones de la DMN implicadas en la cognición social.

La banda de frecuencia gamma es la que más interés ha suscitado dentro de la investigación de los trastornos del espectro autista principalmente por dos razones.

En primer lugar, porque es la que cuenta con mayor evidencia en el desempeño de funciones cerebrales de alto nivel (Gray y Singer, 1989; Ribary et al., 1991). Las características de las oscilaciones gamma las convierten en las candidatas idóneas para sustentar la codificación temporal (Buzsáki y Chrobak, 1995; Hopfield, 1995), la integración de aspectos sensoriales en un percepto coherente (Gray y Singer, 1989), íntimamente relacionado con la teoría de la coherencia central débil (Brock, Brown, Boucher, y Rippon, 2002; Frith, 2012), la integración multisensorial (Lakatos, Chen, O'Connell, Mills, y Schroeder, 2007), el almacenamiento y recuperación de información tanto a largo como a corto plazo (Herrmann, Munk, y Engel, 2004; Lisman, 1999; Lisman y Idiart, 1995; Pesaran, Pezaris, Sahani, Mitra, y Andersen, 2002; Wu, Wheeler, Staedtler, Munk, y Pipa, 2008) y la atención selectiva (Doesburg, Roggeveen, Kitajo, y Ward, 2008; Dong, Mihalas, Qiu, von der Heydt, y Niebur, 2008; Lakatos, Karmos, Mehta, Ulbert, y Schroeder, 2008; Womelsdorf, Fries, Mitra, y Desimone, 2006). Esto permite incrementar el rendimiento y potenciar la flexibilidad de las redes corticales que sustentan tanto fenómenos cognitivos como comportamentales (Cardin et al., 2009; Sohal, Zhang, Yizhar, y Deisseroth, 2009).

En segundo lugar, porque la banda de frecuencia gamma está involucrada en la fisiopatología del trastorno. Previamente teorizado por otros autores (Carlén et al., 2012; Gulyás et al., 2010; Volman, Behrens, y Sejnowski, 2011), recientes estudios optogenéticos han demostrado que las oscilaciones gamma son generadas por la

interacción entre las interneuronas GABAérgicas inhibitorias y las neuronas piramidales glutamatérgicas de carácter excitatorio (Lee, Lee, y Kim, 2017). Ambos tipos de neuronas son los principales elementos constituyentes de los microcircuitos cerebrales. Las neuronas piramidales están especializadas en la transmisión de información entre diferentes áreas corticales, mientras que las interneuronas están más enfocadas al ensamblaje neuronal de carácter local, y coordinan los potenciales de acción de las primeras (Marín, 2012). La interacción entre ambos tipos de neuronas está considerada el principal sistema de control de la hiperexcitabilidad cerebral (Dichter y Ayala, 1987) y su disfunción puede causar hiperexcitabilidad patológica (Butt et al., 2008; Kitamura et al., 2002).

Está bien establecido en la literatura que existe una disfunción en el sistema GABAérgico en los pacientes con TEA (Chattopadhyaya y Cristo, 2012; Coghlan et al., 2012) y estudios con animales asocian alteraciones en este sistema con características propias del trastorno (Han et al., 2012; Yizhar et al., 2011). El funcionamiento anómalo del sistema GABAérgico en el TEA sustenta la hipótesis propuesta por Rubenstein y Merzenich (2003) que afirma que un desajuste en el balance entre excitación e inhibición cortical en los sistemas sensorial, mnemónico, social y emocional podría ser responsable de la sintomatología propia del TEA. Existen estudios que establecen una relación entre alteraciones genéticas en el TEA (genes NLGN3, NLGN4X, SHANK3, entre otros) y el desajuste GABAérgico en relación al desequilibrio entre excitación e inhibición (Berg y Geschwind, 2012; Ebert y Greenberg, 2013). Modelos animales del TEA (Silverman, Yang, Lord, y Crawley, 2010) muestran que corrigiendo desequilibrios en el balance excitación/inhibición se alivian comportamientos asociados al trastorno (Han et al., 2012; Lee, Lee, y Kim, 2017) abriendo las puertas a un futuro tratamiento farmacológico.

Es necesario resaltar que existen bajo el amparo de la alteración GABAérgica justificaciones contradictorias para explicar las alteraciones en la conectividad funcional de la banda de frecuencia gamma dentro el TEA. Encontramos autores que bajo el auspicio de dicha alteración explican la reducción en la sincronización neuronal encontrada en esta banda (Brock et al., 2002; Brown et al., 2005; Lajiness-O'Neill et al., 2014; Uhlhaas and Singer, 2007). Y otros, por el contrario, justifican el incremento en la sincronización neuronal observada en la misma banda como consecuencia del mismo desajuste (Lee et al., 2017; Ye et al., 2014). Ambas posturas están respaldadas por modelos animales a favor tanto de la hiperconectividad (Yizhar et al., 2011), como de la hipoconectividad (Sohal et al., 2009).

Si diluimos el marco espacial e incluimos alteraciones en la sincronización local varias son las investigaciones sobre la actividad en reposo que propugnan alteraciones en la banda de frecuencia gamma dentro del TEA. Al igual que los estudios de conectividad a larga distancia, suscriben posturas opuestas. Mediante MEG y analizando la actividad en reposo con ojos cerrados Cornew (2012) y colaboradores encontraron un incremento de la potencia en gamma en niños y adolescentes con autismo, principalmente en áreas anteriores y posteriores de los lóbulos temporales y en el lóbulo occipital. Con la misma técnica de registro y una muestra similar, Kitzbichler y colaboradores (2015) apuntan una hiperconectividad local generalizada en ojos abiertos en el grupo de participantes con autismo. Sin embargo, otros estudios han observado un decremento en potencia de la actividad espontánea en la banda de frecuencia gamma de niños y adolescentes con TEA en el hemisferio derecho (Maxwell et al., 2015) y en áreas frontales y temporales (Sheikhani, Behnam, Mohammadi, Noroozian, y Mohammadi, 2012; Sheikhani, Behnam, Noroozian, Mohammadi, y Mohammadi, 2009). En el estudio de Maxwell y colaboradores (2015), se observó también una correlación inversa entre el nivel de

potencia local de la banda de frecuencia gamma y la severidad del trastorno medida con el SRS.

La segunda de nuestras hipótesis establecía que las alteraciones en la conectividad funcional de la DMN en el grupo TEA correlacionarían con la intensidad de la afectación en cognición social. De manera individual, no hemos encontrado esta correspondencia ni en el grupo TEA ni en el grupo control. En el conjunto total de participantes sí hemos encontrado correlaciones significativas entre las puntuaciones de las subescalas del SRS y MASC, y los niveles de conectividad funcional tanto a nivel de red, como a nivel de área.

El *strength* global de la DMN de los participantes (promedio de los valores PLV de los enlaces con diferencias significativas entre ambos grupos) correlacionó de manera positiva con las escalas de conciencia y cognición social del SRS. Estos resultados sugieren que tanto la habilidad para detectar claves sociales, como la capacidad para interpretarlas correctamente, se ven mermadas en mayor grado según se incrementan los niveles de sincronización de la DMN en la banda de frecuencia gamma. Este patrón se observa también en la correcta capacidad de realizar inferencias mentales respecto a la situación social propuesta en el MASC. Así, los errores de ausencia total de mentalización (atribuciones causales físicas en vez de mentales) se incrementan a mayor conectividad funcional en la banda de frecuencia gamma dentro de esta red.

Las tres regiones de la DMN que aglutinan un mayor número de alteraciones en la banda de frecuencia gamma en el grupo TEA han sido: el giro parietal inferior, el giro angular y el precúneo.

El *strength* calculado para giro parietal inferior, el giro angular y el precúneo, de cada hemisferio, correlaciona de manera positiva con el número de errores por ausencia

total de mentalización del MASC. El precúneo derecho es el área de la DMN que muestra el mayor número de correlaciones positivas con las escalas del SRS, incluyendo las escalas de conciencia social, habilidades sociales, motivación social y también con el cómputo total de la escala. Las puntuaciones en la escala de cognición social muestran una correlación positiva con los valores del *strength* del giro parietal izquierdo y el giro angular izquierdo.

En conjunto, el incremento de la conectividad funcional en conexiones intra e inter hemisféricas de los lóbulos parietales muestra una correlación positiva con la ausencia de mentalización de los participantes evaluada con el MASC. Mientras que la hiperconectividad del precúneo derecho incide de manera negativa en aspectos relativos a la capacidad de captar señales sociales, la interacción y motivación social, evaluados con el SRS.

La unión temporo-parietal (TPJ) incluye la parte superior de la corteza temporal y el giro parietal inferior (Padmanabhan et al., 2017), siendo el giro angular una subdivisión dentro del último (Uddin et al., 2010). Está bien establecido en la literatura que la TPJ tiene un rol prominente en los procesos de mentalización (Frith y Frith, 2003; Lieberman, 2007; Mar, 2011; Rebecca Saxe, 2006; Schilbach et al., 2008), codificando información relevante sobre los otros, incluyendo creencias y estados mentales (Saxe, 2010), y es clave para predecir su comportamiento durante las interacciones sociales (Carter, Bowling, Reeck, y Huettel, 2012). La manipulación del TPJ derecho, mediante estimulación magnética transcraneal, altera la capacidad de distinguir entre información relevante para uno mismo o para los demás (Heinisch, Krüger, y Brüne, 2012) y reduce la competencia a la hora de atribuir intenciones a terceros (Costa, Torriero, Oliveri, y Caltagirone, 2008). El precúneo está involucrado en procesos de auto-referencia, imaginación y memoria (Cavanna y Trimble, 2006). Lombardo y colaboradores (2010)

encontraron que el precúneo y la TPJ (junto con la corteza prefrontal ventromedial y el giro cingulado posterior) exhibían un patrón de conectividad funcional similar durante procesos de mentalización tanto auto-referentes como sobre terceras personas, poniendo de relieve la asignación de los mismos circuitos neuronales en ambos procesos. El giro angular es considerado una zona de integración dentro de la DMN en la que converge información multisensorial que es combinada e integrada para comprender y dar sentido a los sucesos (Seghier, 2013), es decir, manipular conocimiento conceptual y representaciones mentales, incluidas las sociales.

La tercera de nuestras hipótesis planteaba la existencia de una correlación entre las alteraciones en la conectividad funcional de la DMN en el grupo TEA y el grado de afectación reflejado en la puntuación total del ADOS. No hemos encontrado tal correlación por lo que hemos de rechazar esta hipótesis. Tenemos la convicción de no haber hallado esta correlación por no contar con mayor número de participantes.

Al igual que todos los estudios de investigación, nuestro trabajo adolece de ciertas limitaciones que serán descritas en el apartado general designado a tal efecto. Sin embargo, consideramos que las diferencias halladas en la conectividad funcional de la DMN pueden ser de interés en el contexto del TEA por varios motivos. Primero, desvelan dentro del trastorno una hiperconectividad inter e intraparietal no descrita hasta el momento. Segundo, esta alteración afecta a áreas implicadas en la cognición social perturbando el desempeño en ámbitos sociales. En este sentido, querríamos destacar en que la evaluación de la cognición social llevada a cabo en este estudio, aparte del SRS (medida informada por terceros) se empleó el MASC. Este instrumento proporciona una información directa evaluando la cognición social en diferentes dimensiones de manera conjunta (reconocimiento de caras, emociones, prosodia, contenido del lenguaje) aportando una alta validez ecológica (Lahera et al., 2014). El tercer motivo por el que

consideramos nuestros resultados de interés es la banda de frecuencia en la que se producen. La banda de frecuencia gamma juega un rol importante tanto en la fisiopatología del trastorno como en el fenotipo cognitivo y comportamental del mismo.

5. CONCLUSIONES

Nuestros resultados muestran en adultos jóvenes con TEA la existencia de alteraciones en la conectividad funcional en reposo dentro de la red por defecto. En concreto, un patrón de hiperconectividad que afecta principalmente a conexiones fronto-parietales y conexiones intra e inter parietales en la banda de frecuencia gamma. Este hallazgo va en contra de la hipótesis general que defiende una hipoconectividad a larga distancia dentro del TEA. En este sentido, nuestros datos apoyan la existencia de un patrón más complejo de conectividad en el trastorno como ya han apuntado otros autores (Vissers, Cohen, y Geurts, 2012).

El incremento en la sincronización neuronal de la red se manifiesta con mayor intensidad en áreas asociadas a la cognición social, relevantes también en otras redes y procesos.

Nuestro trabajo apoya una continuidad originada en la alteración fisiopatológica del sistema GABAérgico que perturba la conectividad funcional de la DMN y desemboca en la manifestación clínica del trastorno.

Por tanto, afirmamos que la *La Default Mode Network* es un marco de trabajo válido para el estudio de alteraciones en la conectividad funcional en el TEA.

SEGUNDO ESTUDIO

**Aplicación de la Teoría de Grafos al estudio de la conectividad en
reposo en el TEA**

1. INTRODUCCIÓN

En la última década una nueva aproximación metodológica al estudio de la conectividad funcional ha emergido con fuerza, la Teoría de Grafos (Crossley et al., 2014). De acuerdo a esta teoría, las redes neuronales pueden caracterizarse mediante grafos. Un grafo es una representación matemática compuesta de nodos o *nodes*, regiones anatómicas, que pueden estar conectados entre sí a través de aristas o *edges* que denotan conectividad funcional entre nodos (Bullmore y Sporns, 2009). Estas representaciones permiten el análisis topológico de las redes funcionales distribuidas a gran escala (Bullmore y Sporns, 2009; Rubinov y Sporns, 2010) capturando tanto propiedades locales como globales (Wang, 2010). Mediante esta aproximación metodológica se han identificado redes neuronales similares a las determinadas mediante conectividad funcional. Se han descrito redes motoras, atencionales, perceptivas, asociadas al lenguaje y también a la red por defecto o *Default Mode Network* (DMN) (Biswal, Yetkin, Haughton, y Hyde, 1995; Cordes et al., 2000; Fox, Corbetta, Snyder, Vincent, y Raichle, 2006; Hampson, Peterson, Skudlarski, Gatenby, y Gore, 2002; Lowe, Mock, y Sorenson, 1998).

En ausencia de patología, las redes cerebrales muestran una arquitectura de mundo pequeño o *small world* (Bathelt, O'Reilly, Clayden, Cross, y de Haan, 2013; Boersma et al., 2011; Fair et al., 2007; Power, Fair, Schlaggar, y Petersen, 2010; Smit et

al., 2012) caracterizada, precisamente, por un ajuste idóneo entre una segregación local altamente agrupada y una integración global que permite la comunicación entre áreas en muy pocos pasos (Sporns, 2011; Sporns y Zwi, 2004; Watts y Strogatz, 1998). Esta configuración facilita una transmisión eficiente de la información empleando un número bajo de conexiones neuronales (Latora y Marchiori, 2001) contribuyendo así a un procesamiento óptimo de la información (Langer, von Bastian, Wirz, Oberauer, y Jäncke, 2013). Por ejemplo, valores altos de segregación junto con valores adecuados de integración están relacionados con las capacidades cognitivas en adultos sanos (Li et al., 2009; Van Den Heuvel, Stam, Kahn, y Hulshoff Pol, 2009). Se han observado alteraciones topológicas en la configuración de las redes neuronales en distintos trastornos neurológicos (Ahmadlou, Rostami, y Sadeghi, 2012; Bassett y Bullmore, 2009; Kramer y Cash, 2012; López-Sanz et al., 2017; Van Den Heuvel, Mandl, Stam, Kahn, y Hulshoff Pol, 2010). Es interesante resaltar que la eficiencia de la comunicación de las redes neuronales parece estar regida por factores genéticos (Bernas et al., 2018; Fornito et al., 2011; Glahn et al., 2010; van den Heuvel et al., 2013) y su optimización se produce a lo largo del desarrollo cerebral (Boersma et al., 2011; Smit et al., 2012). Por tanto, un objetivo de gran relevancia sería desentrañar la organización de las redes cerebrales en trastornos del neurodesarrollo, como el trastorno del espectro autista, (Boersma et al., 2013a). Además, describir las propiedades de red empleando teoría de grafos se ha probado como una técnica válida para establecer biomarcadores en trastornos neurodegenerativos (Ortiz et al., 2015; Sourty et al., 2016; C. J. Stam et al., 2009; Tijms et al., 2013; Zeng et al., 2015)

Existe una corriente de estudios que propone que las alteraciones en la conectividad cerebral descritas en el TEA es producto de una desorganización global en

las redes corticales. Concretamente por un desajuste en el balance óptimo entre la integración y la segregación de la arquitectura funcional (Mash et al., 2018).

Diferentes estudios con fMRI y teoría de grafos revelan alteraciones en la topología de red en estado de reposo dentro del TEA. Rudie y colaboradores (2013) reportaron en adolescentes un desajuste en los valores de eficiencia de la red. Estos estaban reducidos a nivel local e incrementados a nivel global, lo que sugiere una organización aleatoria de la red. Este patrón ha sido también observado en adultos con TEA (Itahashi et al., 2014). En adolescentes con autismo se ha observado una centralidad de intermediación o *betweenness centrality* (medida que cuantifica la frecuencia o número de veces que un nodo actúa como puente en el camino más corto entre dos nodos) incrementada en el parietal derecho, junto con una mayor conectividad de esta área con regiones prefrontales (Redcay et al., 2013b). Un estudio con participantes con un amplio rango de edad (6-36 años) encontró una disminución en la cohesión global y un aumento de la dispersión en la organización cerebral en TEA (Keown et al., 2017). Ray y colaboradores (2014) reportaron un incremento de la conectividad en niños con autismo dentro de lo que denominan “*Rich-Hub Networks*”, es decir, una red compuesta por nodos con un alto número de enlaces conectados a su vez entre sí.

La DMN ha sido analizada bajo el prisma de la teoría de grafos en TEA en un estudio de fMRI realizado por Yerys y colaboradores (2015), exhibiendo un menor nivel de segregación en el grupo con TEA en comparación al grupo control. Además, los investigadores refieren una correlación negativa de la sintomatología autista con la fuerza o *strength* (número de conexiones de un nodo) de la corteza prefrontal y el cíngulo posterior.

Los resultados de la aplicación de análisis de redes a señales EEG en estado de reposo mantienen la existencia de alteraciones topológicas en la configuración de red dentro del trastorno. En estado de reposo con ojos cerrados, Barttfeld y colaboradores (2011) reportaron alteraciones en la banda de frecuencia delta en un grupo de adultos con TEA, dibujando una organización alejada de las características de *small-world* (menor nivel de segregación e integración en comparación con los controles). El mismo patrón se ha observado en niños con TEA en las bandas de frecuencia teta, alfa y beta por Boersma y colaboradores (2013). Otro estudio con niños con TEA detectó un menor nivel de segregación y un mayor nivel de integración en la banda de frecuencia alfa (Zeng et al., 2017)

Estudios con magnetoencefalografía también han puesto de manifiesto alteraciones en la organización topológica de la actividad en reposo dentro del TEA (Picci et al., 2016b). Kitzbichler y colaboradores (2015) informaron de la existencia en adolescentes TEA, de un patrón complejo en el que las alteraciones frente a los controles variaban en función de la banda de frecuencia. Así, en los participantes con autismo encontraron una reducción en el camino más corto o *shortest path length* en la banda de frecuencia gamma. También observaron una mejor eficiencia global en las bandas de frecuencia gamma y alfa, y una peor eficiencia global en la banda de frecuencia beta. El grupo con TEA mostró un mayor nivel de agrupación o *clustering* en la banda de frecuencia gamma. A nivel de eficiencia local o *local efficiency*, esta fue significativamente mayor en la banda de frecuencia alfa y menor en beta en los participantes con autismo. Las diferencias más sólidas se encuentran en bandas de frecuencias altas. En las bandas de frecuencia alfa y gamma las redes fueron más eficientes, estaban más integradas y distribuidas en el grupo con TEA, mientras que en la banda de frecuencia beta, la red fue menos eficiente, mostraba un menor nivel de

agrupamiento, integración y generalización que en el grupo control. Además, la severidad de la sintomatología recogida en el ADOS correlacionaba positivamente con las alteraciones en la banda de frecuencia gamma y negativamente con las alteraciones en la banda de frecuencia beta.

En niños y adolescentes con TEA se ha observado una topología de red global que también varía según la banda de frecuencia. En la banda delta la fuerza de la red está disminuida y su nivel de segregación aumentado. En la banda teta el nivel de integración y segregación funcional están aumentados (Ye et al., 2014b). En este último estudio, las diferencias en métricas de teoría de grafos aplicadas a nivel de nodo convergen en áreas de la DMN, principalmente en el precúneo y en lóbulo parietal inferior. En función del área y banda de frecuencia encontraron tanto niveles bajos de segregación que podrían responder a un bajo nivel de especialización, como niveles altos de segregación funcional que podrían responder a la falta de conectividad entre la DMN y el resto del cerebro (producido por una hiperconectividad funcional).

Hasta la fecha, ningún estudio previo ha evaluado de manera específica la topografía de la red por defecto en estado de reposo mediante magnetoencefalografía en el trastorno del espectro autista. En este estudio pretendemos caracterizar las diferencias topológicas de la DMN en el TEA en base a la conectividad funcional de esta red. Un segundo objetivo busca identificar en el TEA alteraciones en la arquitectura global de la red en un estado de reposo. En su mayoría, los estudios EEG y MEG que aplican teoría de grafos al estudio del TEA detectan alteraciones topológicas en aquellas bandas de frecuencia cuya conectividad funcional esta alterada (Barttfeld et al., 2011a; Kitzbichler et al., 2015; Ye, Leung, Schäfer, Taylor, y Doesburg, 2014c; Zeng et al., 2017) o no ha sido evaluada (Boersma et al., 2013). En este sentido y basándonos en los resultados de nuestro estudio anterior planteamos la siguiente hipótesis:

1. Las métricas locales de análisis de redes serán sensibles a los patrones alterados de conectividad funcional detectados en nuestro primer estudio. Los participantes con TEA en comparación al grupo control, mostraran características topológicas significativamente distintas en áreas de la DMN, principalmente en la banda gamma.
2. Esperamos que los participantes con autismo muestren diferencias significativas en las métricas de red que evalúan la integración y segregación funcional a nivel global. Además, la topología de red del grupo TEA se alejará de la organización característica de las redes de mundo pequeño. Todo ello, en comparación al grupo control.

2. MÉTODO

En este estudio, los participantes, los pasos seguidos en la adquisición de la resonancia magnética, el registro MEG y el pre procesamiento de la señal son los mismos que los descritos en el estudio anterior. Existen, sin embargo, pequeñas variaciones pertinentes para los objetivos de este estudio que se exponen a continuación.

Dentro de la reconstrucción de la señal en fuentes, a la hora de filtrar los segmentos libres de artefactos en las bandas de frecuencia clásicas, no se realizó una subdivisión de la banda beta β en alta y baja, sino que se consideró en su conjunto (12-30 Hz). Esta decisión se tomó en aras de poder comparar posibles resultados con otros estudios previos (Boersma et al., 2013; Kitzbichler et al., 2015; Takahashi et al., 2017; Tsiaras et al., 2011; Ye et al., 2014; Zeng et al., 2017).

Dentro del cálculo de la conectividad funcional, en el proceso de reducir el tamaño de las matrices de conectividad, los valores PLV no fueron promediados en torno a las áreas definidas en el atlas AAL, sino en una variante del mismo. Esta variante consistió en una reducción de las áreas involucradas en la DMN. Concretamente se fusionaron de manera intrahemisférica las áreas originales correspondientes al giro cingulado posterior y el precúneo formando un solo área, la corteza medial posterior (CMP). También se fusionaron de manera intrahemisférica las áreas correspondientes al hipocampo y al giro hipocampal en una sola área, la corteza temporal medial (CTM) de manera que el atlas original derivó en un atlas de 86 áreas. De las que se sólo se tuvieron en cuenta para la creación de las matrices de conectividad las 72 áreas corticales, obteniendo un único valor PLV para cada par de áreas. Esta simplificación de las áreas de la DMN se realizó con el propósito de simplificar los análisis estadísticos.

2.1. GENERACIÓN DE LOS GRAFOS

Como se indicó en el apartado 2.2 de este trabajo, la Teoría de Grafos es una herramienta que permiten caracterizar redes y sus componentes. Un grafo es una representación matemática compuesta de *nodos* o vértices y *aristas* o nexos. Distintas áreas anatómicas pueden considerarse nodos de un grafo y las aristas entre nodos pueden corresponder, como es el caso, al valor de la conectividad funcional entre estas. Un grafo puede representarse también como una matriz de pesos, donde la conexión entre dos nodos i y j está representada por el elemento de la matriz (i, j) .

Para analizar la topología global de la red, por cada participante y banda de frecuencia estudiada se ha creado un grafo empleando como nodos las 72 áreas corticales del AAL modificado y como aristas los valores de la conectividad PLV para generar un matriz de pesos no direccional.

Partiendo de esta se ha generado una matriz de adyacencia binaria para diferentes umbrales de densidad $k = 20\% - 40\%$ (con intervalos del 2%). Esta práctica asegura la robustez de nuestros resultados puesto que examina los cambios topológicos de la red a través de varios umbrales de densidad (Rubinov y Sporns, 2010). Aplicar umbrales basados en densidad en vez de valores fijos de conectividad para binarizar matrices de pesos no direccionales garantiza que el número de conexiones sea igual en todos los participantes (k representa la proporción del total de conexiones empleadas en el proceso de binarización de las matrices de pesos no direccionales de cada participante).

Para las métricas locales (de nodo), el proceso es igual al descrito con la salvedad de que en vez de utilizar las 72 áreas corticales se han seleccionado, bilateralmente, las siguientes áreas representativas de la DMN como nodos: el giro orbital medial frontal superior, la corteza medial posterior (CMP), la corteza temporal medial (CTM) y el giro parietal inferior.

Todas las métricas de grafos empleadas en este estudio han sido calculadas mediante el paquete de herramientas *Brain Connectivity Toolbox* para Matlab desarrollado por Rubinov y Sporns (2010).

2.2. MEDIDAS LOCALES DE NODO

Para cada banda de frecuencia y área examinada se han calculado (partiendo de las matrices de adyacencia binaria de cada umbral) las siguientes métricas de análisis de redes.

2.2.1 Grado o Degree

El grado es una medida que refleja el grado de importancia de un nodo dentro de una red. El grado de un nodo individual es igual al número de conexiones del nodo con el resto de nodos de la red. Es la principal métrica de redes y la más básica, muchas métricas de red están derivadas de ella (Bullmore y Sporns, 2009). En nuestro caso se corresponde con el número de conexiones (o vecinos del nodo) que sobreviven tras la aplicación del umbral.

2.2.2 Coeficiente de agrupamiento local o Local clustering coefficient

A nivel local, como ya hemos mencionado, *Clustering coefficient* representa el número de conexiones existentes entre los nodos vecinos de un nodo como proporción del número máximo de conexiones posibles. La fórmula empleada es la siguiente:

$$C_i = \frac{2E_i}{K_i(K_i - 1)}$$

En donde E_i es el número de aristas o conexiones entre los nodos vecinos del nodo i mientras que K_i es el grado o *degree* del nodo i , es decir, el número de vecinos o conexiones del nodo.

2.2.3 Eficiencia Local o Local efficiency

La eficiencia de un nodo refleja la habilidad de este para propagar información al resto de nodos de la red (Latora y Marchiori, 2001; Rubinov y Sporns, 2010) y está relacionado con el *clustering coefficient*. Es un reflejo de la integración de los nodos vecinos de un nodo. En redes cerebrales, la eficacia es medida como la inversa de la longitud del camino más corto (*characteristic path length*) basados en la asunción de que

una red con un bajo *clustering coefficient* manejará de una manera más rápida y eficiente la comunicación (Fornito, Zalesky, y Bullmore, 2016).

2.2.4 Centralidad de Intermediación o *Betweenness centrality*

En general, las medidas de centralidad tratan de determinar la importancia o la influencia de un nodo en el funcionamiento de la red. La clave en este caso es definir que determina la importancia de un nodo. Así pues, existen distintas métricas que recogen diferentes aspectos de la centralidad topológica entendida como capacidad de un nodo de influir o ser influido por otros elementos de la red en virtud de la topología de sus conexiones (Fornito et al., 2016). Existen tres propiedades fundamentales de un nodo que atañen de manera independiente a tres aspectos de la centralidad topológica: grado, intermediación y cercanía (Freeman, 1978).

Por intermediación se entiende que el nodo se halla en el camino más corto entre todos los nodos de la red. *Betweenness centrality* representa la fracción de todos los caminos más cortos de la red que pasan a través de un determinado nodo. (Rubinov and Sporns, 2010).

2.2.5 Centralidad de vector propio o *Eigenvector centrality*

La naturaleza de la centralidad de vector propio es reflejar la centralidad de un nodo en función de la centralidad sus nodos vecinos. Es una media de auto-referencia de centralidad. Un nodo tendrá un alto valor de *eigenvector centrality* si está conectado a nodos que tengan un valor alto de *eigenvector centrality* (Rubinov y Sporns, 2010). Este tipo de centralidad difiere de la centralidad basada en el grado del nodo (aunque es una extensión de esta) en la cual, un nodo adquiere mayor relevancia a mayor número de conexiones. En este caso, un nodo con muchas conexiones puede obtener un valor bajo

de centralidad de vector propio si los nodos a los que se conecta no están, a su vez, altamente conectados con otros nodos. Sin embargo, un nodo con pocas conexiones puede obtener un valor alto en *eigenvector centrality* si los nodos a los que se conecta están altamente conectados con otros nodos. Una manera sencilla de interpretar esta medida es considerar el valor de *eigenvector centrality* de un nodo como la suma de la centralidad de sus vecinos (Fornito et al., 2016). En resumen, en esta métrica un nodo es importante si está conectado con otros nodos importantes.

2.3. MEDIDAS GLOBALES DE RED

Uno de los objetivos principales de este estudio es determinar si existen diferencias en la configuración global de la red cortical entre TEA y controles. Para ello es necesario introducir dos de las principales métricas de red existentes: el coeficiente de agrupación global o *global clustering coefficient* (c_{glob}) y la longitud del camino medio o *characteristic path length* (PL). *Global Clustering coefficient* representa la media de los *Clustering coefficient* de todos los nodos de la red. *Clustering coefficient* recoge el número de conexiones existentes entre los nodos vecinos de un nodo como proporción del número máximo de conexiones posibles. *Characteristic path length* representa el promedio del número de conexiones (aristas) de los caminos más cortos entre todos los posibles nodos de la red, y representa la eficiencia del transporte de información de una red. Estas dos métricas globales representan respectivamente el grado de segregación local y de integración global, permitiendo determinar si los nodos de una red están conectados de manera aleatoria o *random* o tienen una configuración de mundo pequeño o *small-world* (Watts y Strogatz, 1998). Las redes aleatorias se caracterizan por tener un menor *clustering coefficient*, es decir, un menor nivel de agrupación o segregación y una mayor conectividad global establecida por un *characteristic path length* típico. Por el

contrario, las redes de mundo pequeño muestran una mayor organización a nivel local (mayor segregación) pero mantienen un patrón de integración similar a las redes aleatorias, lo que les permite alcanzar un nivel óptimo de efectividad general (Latora y Marchiori, 2001).

En redes representadas a través de matrices binarizadas el parámetro de *small-world* (S) esta conceptualizado como el ratio entre el *Global clustering coefficient* y el *characteristic path length*, ambos normalizados respecto a un modelo de red nulo (Humphries, Gurney, y Prescott, 2006).

$$S = \frac{c_{glob}/C_{rand}}{PL/PL_{rand}}$$

Para obtener ambos valores normalizados (C_{rand}, PL_{rand}) se obtuvo cada métrica de la media de 1000 redes aleatorias nulas generadas empleando el algoritmo *Hirschberger- Qi-Steuer* (HQS) de Humphries y colaboradores (2006).

2.4. PLAN DE ANÁLISIS ESTADADÍSTICOS

Para evaluar las diferencias tanto de las métricas de red o globales como de las métricas de nodo entre los grupos empleamos la prueba no paramétrica de Mann-Whitney (1947). Dado el alto número de comparaciones la probabilidad de obtener un número elevado de falsos positivos es alta. Para solventar este problema se empleó el método de corrección de comparaciones múltiples *False Discovery Rate* (FDR) de Benjamini y Hochberg (1995) con una $Q = 0,01$.

3. RESULTADOS

3.1. MEDIDAS LOCALES DE NODO EN LA DMN

Dentro de la DMN no se encontraron diferencias entre los participantes del grupo TEA y los participantes del grupo control en las métricas de nodo que sobrevivieran al criterio FDR aplicado al conjunto de todas las áreas y todos los umbrales de densidad, en ninguna banda de frecuencia.

Siendo menos restrictivos en el uso del FDR y aplicando esta corrección de manera individual para cada métrica y área, en la totalidad de los umbrales de densidad, sí sobrevivieron diferencias en varias bandas de frecuencia. Dado el menor nivel restrictivo aplicado, sólo se han tomado en consideración aquellas diferencias que sobreviven al FDR en dos o más umbrales de densidad de manera consecutiva. A continuación, se mencionan los resultados obtenidos para cada métrica y banda de frecuencia.

3.1.1 *Grado o Degree*

Respecto al grado o *degree* de los nodos examinados, no se encontraron diferencias significativas para ninguna de las bandas de frecuencia examinadas en los umbrales de densidad aplicados.

3.1.2 *Coficiente de agrupamiento local o Local clustering coefficient*

Se hallaron diferencias significativas en la métrica de coeficiente de agrupamiento local en distintas bandas de frecuencia. En la banda de frecuencia beta, la CTM izquierda

muestra un mayor coeficiente de agrupamiento en el grupo TEA frente al grupo control para los umbrales de densidad $k = 0,32$ ($p = 0,012$) y $k = 0,34$ ($p = 0,007$). Es en la banda de frecuencia gamma donde en mayor número de umbrales se producen diferencias significativas entre ambos grupos en la métrica *local clustering coefficient*, involucrando de nuevo al giro parietal inferior derecho. En concreto en el rango de densidad $k = 0,28$ - $0,38$ con el rango de valores $p = 0,009$ - $0,002$ los participantes TEA mostraron un mayor coeficiente de agrupamiento que los participantes del grupo control (Figura 29).

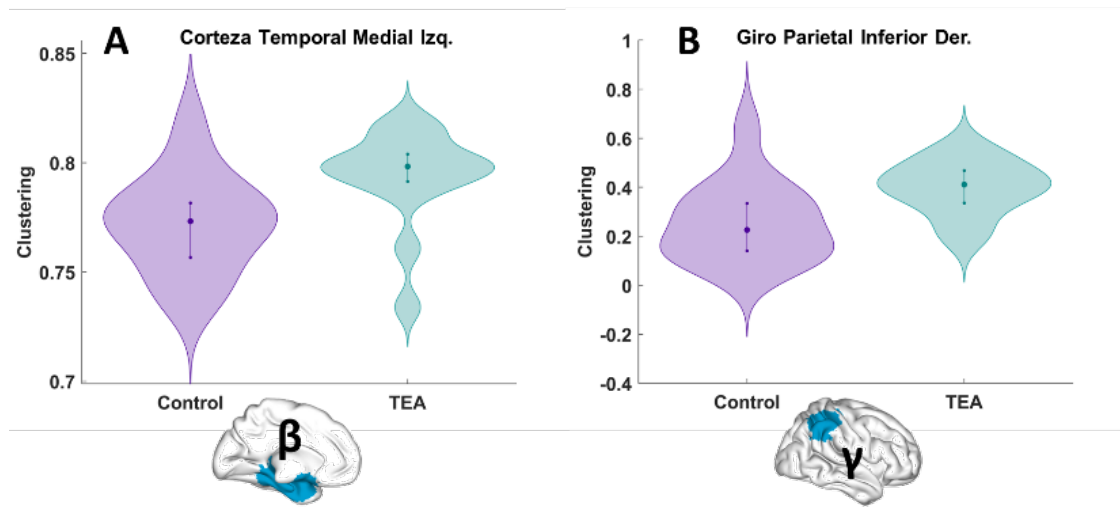


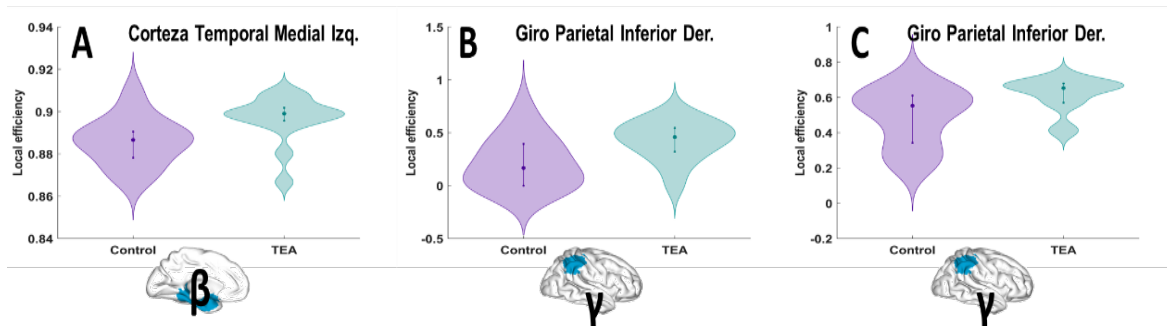
Figura 29. (A) Valor medio de *clustering* ($k = 0,32$ y $k = 0,34$) en la corteza temporal medial izquierda con diferencias significativas entre el grupo control y el grupo TEA en la banda de frecuencia beta. (B) Valor medio de *clustering* (intervalo $k = 0,28$ a $0,38$) en el giro parietal inferior derecho con diferencias significativas entre el grupo control y el grupo TEA en la banda de frecuencia gamma.

3.1.3 Eficiencia Local o Local efficiency

El grupo TEA obtuvo mayores valores de eficiencia local comparado con el grupo control en la corteza temporal medial izquierda en la banda de frecuencia beta. Se observaron diferencias significativas en los umbrales de densidad $k = 0,32$ ($p = 0,012$) y $k = 0,34$ ($p = 0,008$). En la banda de frecuencia gamma el grupo TEA obtuvo unos mayores coeficientes de efectividad local comparados con el grupo control en el giro parietal inferior derecho. Las diferencias significativas se encontraron en dos rangos de densidad.

El primero para $k = 0,28 - 0,32$ con un rango de valores $p = 0,016-0,026$ y el segundo para $k = 0,34 - 0,36$ con un rango de valores $p = 0,009-0,017$ (Figura 30).

Figura 30. (A) Valor medio de eficiencia local ($k = 0,32$ y $k = 0,34$) de la corteza temporal medial izquierda



con diferencias significativas entre el grupo control y el grupo TEA en la banda de frecuencia beta. (B) Valor medio de eficiencia local (intervalo $k = 0,28$ a $0,32$) en el giro parietal inferior derecho con diferencias significativas entre el grupo control y el grupo TEA en la banda de frecuencia gamma. (C) Valor medio de eficiencia local (intervalo $k = 0,34$ a $0,36$) en el giro parietal inferior derecho con diferencias significativas entre el grupo control y el grupo TEA en la banda de frecuencia gamma.

3.1.4 Centralidad de Intermediación o Betweenness centrality

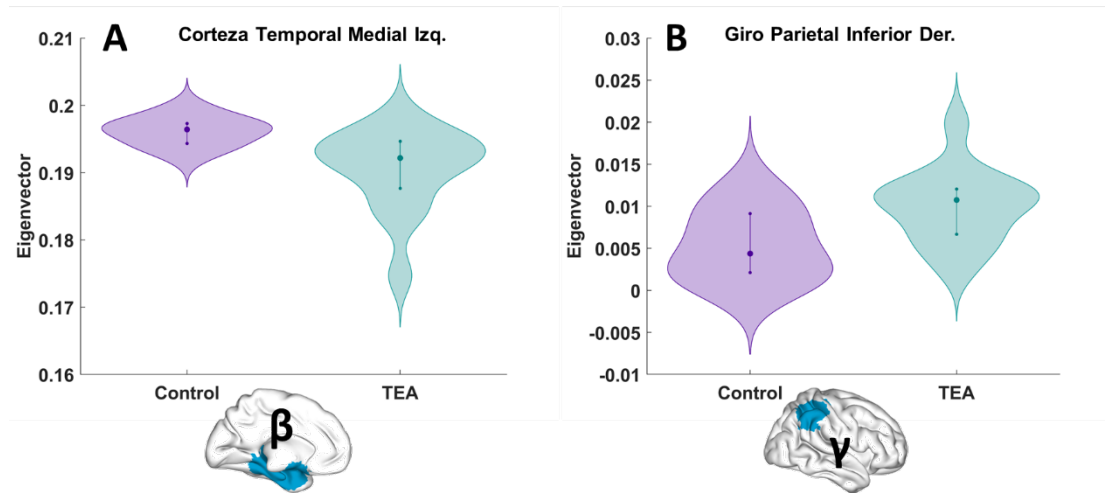
No se encontraron diferencias significativas para ninguna de las bandas de frecuencia examinadas en los umbrales de densidad aplicados para los nodos seleccionados.

3.1.5 Centralidad de vector propio o Eigenvector centrality

En esta métrica se encontraron diferencias significativas entre el grupo TEA y el grupo control en las bandas de frecuencia beta y gamma en sentidos opuestos. En beta, los participantes control obtuvieron mayores valores de centralidad de vector propio que los participantes autistas en la corteza temporal medial izquierda para el rango de umbrales de densidad $k = 0,20-0,24$ con un rango de valores $p = 0,007-0,018$. En la banda de frecuencia gamma fueron los participantes del grupo ASD los que obtuvieron mayores valores en esta métrica en el giro parietal inferior derecho. Las diferencias significativas

se encontraron en el rango de densidad $k = 0,24-0,32$ con un rango de valores $p = 0,012-0,033$ (Figura 31).

Figura 31. (A) Valor medio de centralidad de vector propio (intervalo $k = 0,20$ a



0,24) en la corteza temporal medial izquierda con diferencias significativas entre el grupo control y el grupo TEA en la banda de frecuencia beta. (B) Valor medio de centralidad de vector propio (intervalo $k = 0,28$ a $0,32$) en el giro parietal inferior derecho con diferencias significativas entre el grupo control y el grupo TEA en la banda de frecuencia gamma.

A continuación se muestra en la Tabla 16 se muestra de manera abreviada las diferencias encontradas en las métricas locales agrupadas por áreas y bandas de frecuencia.

Tabla 16.

Diferencias en las métricas locales entre los grupos agrupadas por área y banda de frecuencia

Área	Giro Parietal Inferior Derecho	Corteza Temporal Medial Izquierda
Banda de Frecuencia	<i>Gamma</i>	<i>Beta</i>
Métrica local		
<i>Clustering</i>	TEA > Control	TEA > Control
<i>Local Efficiency</i>	TEA > Control	TEA > Control
<i>Eigenvector Centrality</i>	TEA > Control	TEA < Control

Notas: > Niveles mayores ; < Niveles menores

3.2. MEDIDAS GLOBALES DE RED

No se encontraron diferencias entre los participantes del grupo TEA y los participantes del grupo control en las métricas de *small-world*, *characteristic path length* y *global clustering coefficient* que sobrevivieran al criterio FDR aplicado para ninguna de las bandas examinadas, en ninguno de los umbrales establecidos.

Al igual que en las métricas de nodo, siendo menos restrictivos en el uso de la corrección FDR y aplicando ésta únicamente a los valores p de los distintos umbrales de la métrica a corregir, en vez de al conjunto de los valores p de todas las métricas y todos los umbrales de densidad, sí sobrevivieron algunas diferencias. De la misma manera, sólo se han tomado en consideración aquellas diferencias que sobrevivan al FDR en dos o más umbrales de densidad de manera consecutiva. Desde esta nueva aproximación se han encontrado diferencias en la métrica *characteristic path length* en la banda gamma. El grupo control obtuvo un mayor valor de longitud del camino medio comparado con el grupo TEA para los umbrales de densidad $k = 0,30$ y $k = 0,32$ con una significación $p = 0,009$ y $p = 0,017$ respectivamente (Figura 32).

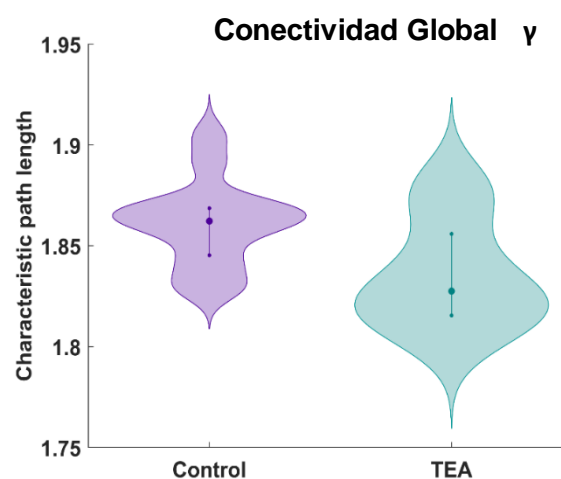


Figura 32. Valor medio de *characteristic path length* ($k = 0,30$ y $k = 0,32$) con diferencias significativas entre el grupo control y el grupo TEA para la banda de frecuencia gamma.

4. DISCUSIÓN

Este trabajo ha pretendido, en primer lugar, verificar si la aplicación de Teoría de Grafos permite identificar alteraciones topológicas en la DMN del grupo TEA en base a diferencias en la sincronización neuronal y, en segundo lugar, caracterizar a nivel global las diferencias topológicas en la arquitectura de red entre participantes con autismo y participantes sanos.

Para alcanzar estos objetivos, los datos de registro de los participantes TEA y control del primer estudio se han empleado para crear grafos basados en la conectividad funcional en distintas bandas de frecuencia, tanto a nivel global como a nivel de la DMN. Partiendo de estos, se han aplicado medidas de nodo que exploran la fuerza de las relaciones, la eficiencia local, el nivel de agrupamiento y la centralidad de las áreas de la DMN. Se han empleado medidas globales de red para evaluar los niveles de integración y segregación funcional de la actividad cortical de ambos grupos.

Nuestra primera hipótesis afirmaba que las métricas de nodo de los análisis de red identificarían alteraciones topológicas en las principales áreas de la DMN que mostraron alteraciones en conectividad funcional en el estudio anterior. Con la reducción de áreas de la DMN empleada en este trabajo, estas alteraciones se esperaban en el giro parietal inferior y en la corteza medial posterior. Como se expone a continuación, la primera de las hipótesis se ha confirmado de manera parcial puesto que se han encontrado alteraciones en el giro parietal inferior derecho, pero no se han detectado alteraciones en la corteza medial posterior en la banda de frecuencia gamma.

Fusionamos de manera intrahemisférica el precúneo y el giro cingulado posterior en una sola área (la corteza medial posterior) de cara a simplificar los análisis estadísticos

y reducir el problema de las comparaciones múltiples. Si bien estas áreas de manera independiente mostraban un alto nivel de impacto en referencia a la conectividad funcional explorada en el estudio anterior, es posible que la conectividad calculada en este estudio haya diluido las alteraciones topológicas que esperábamos encontrar.

En el giro parietal inferior derecho las alteraciones topológicas se concentran exclusivamente en la banda de frecuencia gamma. Hemos observado diferencias significativas a nivel de agrupamiento o *clustering* en el grupo con TEA en esta banda de frecuencia. Los autistas muestran un mayor coeficiente de *clustering* para los rangos de densidad $k = 0,28-0,38$. El mayor nivel de agrupamiento se acompaña también de diferencias significativas encontradas a nivel de eficiencia local en dos rangos de densidad $k = 0,28-0,32$ y $k = 0,36-0,38$ en los que los participantes autistas mostraron mejores niveles de eficiencia frente al grupo control. El giro parietal inferior derecho muestra también un mayor coeficiente de centralidad de vector propio en el grupo con TEA, encontrándose las diferencias significativas a lo largo de un amplio umbral de densidades $k = 0,24-0,32$. En resumen, este área muestra en la banda de frecuencia gamma mayores niveles de agrupamiento, una mayor facilidad para la transmisión de información y una relación más integrada y reforzada con el resto de nodos de la DMN en los participantes con TEA.

Nuestros resultados están en consonancia con el estudio de Redcay y colaboradores (2013) en el que un grupo de adolescentes con TEA obtuvieron mayores coeficientes de centralidad (métrica *betweenness centrality*) en el parietal lateral derecho en comparación al grupo control. Sin embargo, van en sentido contrario a los obtenidos por el estudio de la actividad en reposo mediante fMRI de Itahashi y colaboradores (2014). Estos autores identificaron la unión temporo-parietal en controles y en participantes con TEA como un *hub* en base a las métricas de grado, centralidad y

eficiencia de esta área. No obstante, no encontraron diferencias entre ambos grupos, aunque hay que matizar que las métricas se calcularon partiendo de la conectividad de todo el cerebro y no específicamente en la DMN.

La afectación detectada en el giro parietal inferior encontrada en nuestro trabajo adquiere relevancia dentro del TEA por su intervención en procesos de mentalización (Frith y Frith, 2003; Lieberman, 2007; Mar, 2011; Saxe, 2006; Schilbach, Eickhoff, Rotarska-Jagiela, Fink, y Vogeley, 2008) y en el procesamiento de la información de los otros, como inferir creencias y estados mentales (Saxe, 2010), lo que resulta básico a la hora de entender y predecir su comportamiento en la interacción social (Carter et al., 2012). La banda de frecuencia gamma comparte protagonismo junto con la gamma beta en distintas fases del procesamiento sensorial ya descritos en este trabajo (véase discusión primer estudio) y está asociada a procesamiento de alto nivel (Gray y Singer, 1989; Ribary et al., 1991), y al rendimiento y flexibilidad cognitiva (Cardin et al., 2009; Sohal et al., 2009)

La corteza temporal medial es otra de las áreas examinadas dentro de la DMN. Un resultado no contemplado en nuestra hipótesis es la presencia de alteraciones topológicas a nivel de nodo en esta área, dado que en nuestro estudio anterior no encontramos un número elevado de alteraciones en conectividad funcional. Además, de haberlas considerado, esperábamos que estas se produjeran en la banda de frecuencia gamma. Sin embargo, hemos detectado alteraciones topológicas la corteza temporal medial izquierda exclusivamente en la banda de frecuencia beta. En concreto, los autistas muestran en comparación al grupo control, un mayor nivel de agrupación y de eficiencia local junto con un menor nivel de centralidad de vector propio. Las diferencias topológicas observadas en esta área varían en función del umbral de densidad (k) aplicado. Así, en el grupo TEA, cuando se emplean umbrales de densidad menos

restrictivos ($k = 0,32$ y $0,34$) es cuando las conexiones de la CTM izquierda con el resto de nodos de la DMN dotan a este área de mayores niveles de agrupamiento y una mejor capacidad de transmisión de información (mayor eficiencia local). Por el contrario, al reducir el umbral de densidad ($k = 0,20-0,24$), lo que se traduce en un menor número de enlaces, se observa que la CTM izquierdo pierde centralidad de vector propio en relación con el resto de áreas de la DMN a las que está conectado, puesto que estas áreas, a su vez, no están altamente conectadas entre sí (menores coeficientes de *eigenvector centrality*). Con independencia del comportamiento de la CTM izquierda según el umbral aplicado, los datos señalan alteraciones topológicas en la banda de frecuencia beta que atañen a su eficiencia local, nivel de agrupamiento y centralidad. No se ha encontrado en la revisión de la literatura estudios que mediante métricas de análisis de red hayan reportado alteraciones topológicas en este área en el TEA. Aun así, tanto la banda de frecuencia alterada, como el área en sí, nos parecen relevantes en virtud de los procesos cognitivos en los que participan.

La banda de frecuencia beta se ha relacionado con distintos procesos cognitivos involucrados en fases iniciales del procesamiento sensorial. Entre ellos, la atención focalizada para selección de estímulos (Buschman y Miller, 2007; Donner et al., 2007), la integración de las características del estímulo (Uhlhaas, 2009) y los procesos atencionales *top-down* necesarios para ello (Siegel, Engel, y Donner, 2011). También interviene en el mantenimiento en la memoria a corto plazo de claves visuales (Tallon-Baudry, Mandon, Freiwald, y Kreiter, 2004) y en la acumulación de evidencia sensorial en procesos de toma de decisiones (Donner et al., 2007; Siegel et al., 2011; Wang, 2008). Varios estudios han demostrado alteraciones en procesos perceptivos en el TEA (Pellicano y Burr, 2012; Simmons et al., 2009; Tomchek y Dunn, 2007) que apoyan la existencia de un sesgo hacia un procesamiento de la información orientada a los detalles,

tal y como propone la Teoría de la Coherencia Central Débil (Frith, 1991, 2003; Happé y Frith, 2006). Según Leung y colaboradores (2014), una reducida conectividad en esta banda de frecuencia podría reflejar una disfunción en la activación de redes relevantes para el procesamiento de caras emocionales, contribuyendo a los déficits en cognición social del trastorno.

La sincronización en la banda de frecuencia beta está presente en interacciones de largo alcance entre áreas cerebrales distantes (Donner y Siegel, 2011; Varela, Lachaux, Rodriguez, y Martinerie, 2001). En un estudio de gran influencia en la teoría de redes aplicada al estudio de la actividad cerebral, Van de Heuvel y Sporns (2011) refinaron la idea de las redes de mundo pequeño y de los *hubs*. Por *hubs* se entiende aquellos nodos que presentan una gran centralidad dentro de una red (Fornito et al., 2016; Rubinov y Sporns, 2010). Estos autores revelan la existencia de una red estructural que incluye áreas corticales y subcorticales en la que todos sus nodos eran *hubs*. Es decir, que el cerebro no sólo contiene *hubs*, sino que, además, estos tienden a estar conectados entre sí formando una red que los autores denominaron “*Rich Club Network*”. Estos nodos incluían áreas fronto-parietales superiores y áreas subcorticales como el hipocampo, el tálamo y el putamen. Como resaltan Pasquale y colaboradores (2018), el hecho de que los *hubs* se comuniquen a través de esta red altamente interconectada, permite la integración de información de distintas redes de manera flexible durante el procesamiento de diferentes tareas. Esta organización articula una solución flexible de control de la actividad cerebral dado que esta red contiene nodos que participan en otras redes cerebrales (Gollo, Zalesky, Matthew Hutchison, Van Den Heuvel, y Breakspear, 2015; van den Heuvel y Sporns, 2013a, 2013b). Estas alteraciones en la organización de la “*Rich Club Network*” han sido previamente descritas mediante métricas de redes en niños con TEA, mostrando mayores niveles conectividad tanto funcional como estructural dentro

de esta red (Ray et al., 2014a). Las alteraciones topológicas detectadas en la banda de frecuencia beta en el giro hipocampal e hipocampo izquierdo (áreas que forman parte del “rich club”) pueden reflejar una dificultad en la desactivación de la DMN en el TEA cuando se acometen tareas dirigidas a un objetivo y suponer una traba a la integración de información proveniente de otras redes funcionales (Kennedy et al., 2006; Murdaugh et al., 2012; Rahko et al., 2012; Spencer et al., 2012; Christakou et al., 2013). Por ejemplo, un estudio observó una conectividad disminuida en el giro hipocampal medial en la recuperación de memorias episódicas en TEA (Cooper et al., 2017) dando apoyo a la idea de que las personas con este trastorno se caracterizan por una recuperación selectiva de recuerdos episódicos (Boucher, Mayes, y Bigham, 2012), lo que impactaría en su procesamiento de información (Traynor et al., 2018). En definitiva, los datos sugieren una posible alteración en la “*Rich Club Network*” en el TEA.

Las alteraciones topológicas encontradas dentro de la DMN en las bandas de frecuencia beta y gamma podrían encajar, parcialmente, con la teoría propuesta por Kitzbichler y colaboradores (2015) para explicar alteraciones en ambas bandas a nivel global. Estos autores encontraron en estado de reposo y mediante teoría de grafos, una eficacia aumentada en la banda de frecuencia gamma y reducida en la banda de frecuencia beta en TEA. Sugirieron, que las alteraciones en ambos ritmos corticales podrían explicar la disparidad de resultados encontrados en la literatura sobre conectividad funcional a larga distancia en el trastorno. Para ello, destacaron el papel principal de la banda de frecuencia gamma en la conectividad *feed-forward* y el de la banda de frecuencia beta en la conectividad *feedback* (Wang, 2010). Según Khan (2015), la conectividad *feed-forward* es definida como las conexiones que llegan a la capa cuatro de la corteza cerebral y se propagan hacia capas superiores. Es equivalente a la conectividad *bottom-up* pero independiente del contexto (atención, emoción, aprendizaje, etc.). La conectividad

feedback hace referencia a la transmisión de información que llega a las capas supraangulares de la corteza y se propaga hacia capas inferiores y es equivalente a la conectividad *top-down*. Al igual que la conectividad *feed-forward* está definida independientemente del contexto. Existe un modelo neuronal que propone un marco de trabajo para tareas que requieren cierto nivel de esfuerzo cognitivo (Dehaene, Kerszberg, y Changeux, 1998). En este marco, cuando se afronta una tarea distintos procesos *feedforward* trabajan en paralelo en varias redes neuronales ligados a una red central a través de procesos *feedback* de alto nivel que trabajan en serie. Por tanto, las alteraciones en las bandas de frecuencia gamma y beta en personas con autismo, podrían representar un desajuste del balance entre procesamientos *bottom-up* y *top-down*. Nuestros resultados muestran en la DMN patrones alterados en ambas bandas de frecuencia en el grupo TEA. Un mayor nivel de agrupación, centralidad y eficiencia local del giro parietal inferior izquierdo en la banda de frecuencia gamma podría alterar el comportamiento de esta red perturbando procesamientos *feedforward*, mientras que las alteraciones detectadas en la banda de frecuencia beta en la corteza temporal medial izquierda podrían alterar, a través de su impacto en la “*Rich Club Network*”, los procesos *feedback* de alto nivel. Se ha sugerido que una desactivación deficiente de la DMN frente a la ejecución de tareas puede estar asociada a la alteración en procesos *feedforward-feedback* sensoriales (Kennedy et al., 2006; Kessler, Seymour, y Rippon, 2016)

En referencia a las características globales de la red, nuestra hipótesis afirmaba que el grupo TEA mostraría alteraciones en los niveles de integración y segregación funcional, exponiendo una arquitectura de red alejada de las redes de mundo pequeño. En este sentido, se han encontrado diferencias en la integración funcional en la banda de frecuencia gamma. El grupo TEA obtuvo un menor coeficiente de longitud del camino medio (*characteristic path length*) significativo comparado con el grupo control para los

umbrales de densidad $k = 0,30$ y $k = 0,32$ lo que implica una mayor integración funcional. No se han detectado diferencias entre los grupos en relación a los niveles de segregación funcional (*global clustering coefficient*). Tampoco se han encontrado diferencias respecto a la configuración de mundo pequeño (*small-world*) de las redes de ambos grupos. Por lo tanto, nuestra hipótesis se acepta parcialmente.

El incremento en la integración funcional global del grupo TEA detectado en nuestro trabajo va en consonancia con estudios fMRI que han encontrado esta misma alteración en estado de reposo en adultos (Itahashi et al., 2014) y niños (Rudie et al., 2013). Y contradice aquellos estudios que no han encontrado diferencias (Redcay et al., 2013b; Zhou, Yu, y Duong, 2014). En el marco de las técnicas electrofisiológicas, nuestros datos muestran afinidad con el estudio de MEG de Kitzbichler et al., (2015) que encontraron en una muestra TEA con un amplio rango de edad, un mayor nivel de integración funcional en la banda de frecuencia gamma. Por el contrario, no hemos hallado una menor integración funcional en la banda de frecuencia beta descrita en adolescentes y adultos (Barttfeld et al., 2011). Al igual que Peters et al., (2013) tampoco hemos encontrado incremento en la integración cerebral en la banda alfa identificada previamente en niños (Zeng et al., 2017). Independientemente de la técnica empleada por los estudios examinados, aquellos que reportan diferencias parecen converger de manera mayoritaria, salvo Barttfeld y colaboradores (2011), en establecer que tanto niños, como adolescentes y adultos con TEA poseen un mayor nivel de integración funcional reflejado en una menor longitud del camino medio. Las redes aleatorias tienden a tener longitudes de camino medio cortas (Sporns, 2011) lo que en redes funcionales sugiere una distribución de nodos menos organizada.

En relación a los niveles de segregación funcional nuestros datos no aportan diferencias entre el grupo TEA y el grupo control. En este sentido coincidimos con

estudios fMRI que tampoco encontraron alteraciones (Redcay et al., 2013b; Zhou et al., 2014) y discrepamos con los niveles de segregación funcional disminuidos hallados en niños (Itahashi et al., 2014; Yerys et al., 2015) y adultos (Rudie et al., 2013). Tampoco hay concordancia con estudios de EEG que señalan un nivel de agrupamiento menor en la banda de frecuencia alfa en niños (Zeng et al., 2017) y en la banda de frecuencia beta en adultos (Barttfeld et al., 2011b) con TEA. De igual manera, nos desmarcamos de los estudios MEG en los que los participantes con autismo manifestaron niveles de segregación aumentados en las bandas de frecuencia teta y gamma y reducidos en la banda de frecuencia delta (Kitzbichler et al., 2015; Ye et al., 2014). Como se observa, los estudios con técnicas electrofisiológicas los resultados muestran tanto un decremento como un incremento en la especialización funcional dependiendo de la banda de frecuencia (Barttfeld et al., 2011a; Kitzbichler et al., 2015; Ye et al., 2014b; Zeng et al., 2017) mientras que las investigaciones con fMRI reportan de manera exclusiva una menor segregación funcional (Itahashi et al., 2014; J.D. Rudie et al., 2013; Yerys et al., 2015).

En cuanto a la métrica de *small-world*, al igual que el estudio fMRI con adultos de Itahashi et al., (2014) no hemos encontrado diferencias entre los grupos TEA y control, en contraposición al decremento encontrado en niños en el rango de frecuencia teta-alfa mediante EEG (Boersma et al., 2013) y en la banda de frecuencia delta mediante MEG (Takahashi et al., 2017).

A pesar de la relevancia de los resultados expuestos, estos han de tomarse con cautela. En primer lugar, hubo que reducir el nivel de exigencia aplicado en la corrección FDR para obtener resultados. En segundo lugar, al igual que todos los estudios de investigación, nuestro trabajo adolece de ciertas limitaciones que serán descritas en el apartado general designado a tal efecto.

En resumen, hasta la fecha, ningún estudio previo ha evaluado de manera específica la arquitectura de la red por defecto en estado de reposo mediante magnetoencefalografía en jóvenes adultos con TEA. La topología de la DMN parece estar afectada en bandas de frecuencias de ciclos rápidos. El giro parietal inferior derecho muestra un mayor nivel de agrupamiento (*local clustering coefficient*), una eficiencia local (*local efficiency*) incrementada (*local efficiency*) y una mayor centralidad (*eigenvector centrality*) a lo largo de un amplio umbral de densidades en la banda de frecuencia gamma en el grupo TEA en comparación al grupo control. La corteza temporal medial izquierda también exhibe en la banda de frecuencia beta, mayores niveles de agrupamiento y eficiencia local, pero pierde centralidad respecto al grupo control. En esta banda, las diferencias se producen en un número más reducido de umbrales de densidad. Ambas áreas son importantes en el contexto del TEA bien porque afectan al procesamiento de información general y social (giro parietal inferior, corteza temporal medial, bien por su pertenencia a una red de *hubs* (CTM). A esto se suma la importancia de las funciones asociadas a las bandas de frecuencia en las que se producen estas las alteraciones. En conjunto, sería posible que alteraciones topológicas en la arquitectura de la DMN en el TEA contribuyesen al desajuste entre la conectividad *feedforward* y *feedback* propuesto por Kitzbichler et al., (2015).

En referencia a la arquitectura global de la red, el grupo TEA presentó una mayor integración funcional en la banda de frecuencia gamma respecto al grupo control en varios umbrales de densidad, manifestando una topología de red menos organizada para el procesamiento óptimo de información. Esta alteración topológica podría reflejar perturbaciones en la conectividad *feedforward* a nivel global.

5. CONCLUSIONES

Nuestros resultados muestran alteraciones topológicas en la red por defecto en adultos jóvenes con TEA. Las áreas afectadas están vinculadas al procesamiento cognitivo y los déficits en cognición social propios del trastorno. La aplicación de Teoría de grafos a la conectividad funcional de esta red se ha desvelado sensible a las diferencias encontradas previamente en el grupo TEA en la banda de frecuencia gamma. Además, ha expuesto alteraciones topológicas en la banda de frecuencia beta la cual no mostró diferencias en los análisis de conectividad funcional de nuestro primer estudio mostrando la utilidad del empleo de esta aproximación metodológica.

Estas alteraciones en la DMN podrían contribuir al desajuste global entre la conectividad *feedforward* y *feedback* en el TEA, que su vez podría explicar una desactivación deficiente de la DMN frente a la ejecución de tareas propia del trastorno y al correcto procesamiento de información. Esta afectación incluye desde información sensorial, social, autobiográfica y mecanismos de flexibilidad cognitiva.

La mayor integración funcional a nivel global en la banda de frecuencia gamma encontrada en este trabajo apunta a una red más aleatoria de los participantes con TEA, apoyando la afirmación de un procesamiento ineficiente de la información.

En conjunto, este estudio apoya la idea de que no sólo la fuerza de la conectividad funcional está alterada en el trastorno del espectro autista, sino también su organización.

CONCLUSIONES GENERALES

Basándonos en los resultados de los dos estudios podemos plantear las siguientes conclusiones:

- La *Default Mode Network* es un marco de trabajo válido para el estudio de alteraciones en la conectividad funcional en el TEA. Por tanto, se abre la puerta a estudios con participantes con baja capacidad intelectual ya que su estudio no precisa de la realización de tareas cognitivas. Además, esta red es una candidata idónea en estudios longitudinales que permitan ver la evolución de la conectividad funcional en el TEA en distintos periodos evolutivos.
- Los participantes con TEA mostraron un patrón de conectividad en la DMN distinto a los participantes control sin patología durante un estado de reposo de ojos abiertos. El grupo TEA mostró un incremento en la sincronización neuronal entre conexiones fronto-parietales y conexiones intra e inter parietales en la banda de frecuencia gamma. Este hallazgo va en contra de la hipótesis general que defiende una hipoconectividad a larga distancia dentro del TEA. En este sentido, nuestros datos apoyan la existencia de un patrón más complejo de conectividad en el trastorno como ya han apuntado otros autores (Vissers, Cohen, y Geurts, 2012).
- La hiperconectividad detectada incide de manera específica en áreas parietales asociadas a la cognición social. En el conjunto de los participantes existe una correlación positiva entre la fuerza de las alteraciones y el impacto en distintas dimensiones de la cognición social. Nuestros datos apoyan la teoría del desajuste en el balance entre excitación/inhibición propuesta por Rubenstein y Merzenich (2003) como causa, al menos, de los déficits sociales del trastorno.
- Este desajuste en el balance excitación/inhibición reflejado en la hiperconectividad encontrada en la banda de frecuencia gamma parece ser un paso intermedio en el

proceso fisiopatológico originado en las alteraciones genéticas asociadas a la disfunción GABAérgica observada en el TEA. Nuestros datos apoyan esta línea de investigación y, por tanto, la posibilidad de mejora de los síntomas a través de vías farmacológicas.

- La aplicación de métricas de redes basadas en la Teoría de Grafos ha revelado alteraciones topológicas en la DMN en los participantes con TEA que afectan al giro parietal inferior derecho en la banda de frecuencia gamma y a la corteza temporal medial izquierda en la banda de frecuencia beta.
- Estas alteraciones en la DMN podrían contribuir al desajuste global entre la conectividad *feedforward* y *feedback* en el TEA. Además, este desajuste podría explicar una desactivación deficiente de la DMN frente a la ejecución de tareas.
- En la DMN, no sólo la fuerza de la conectividad funcional está alterada en el trastorno del espectro autista, sino también su organización. En este sentido, la aplicación de Teoría de Grafos al estudio de la conectividad funcional del TEA se muestra como una aproximación teórica útil y complementaria para comprender la compleja fisiopatología del trastorno.
- La integración de los datos obtenidos en este trabajo con la literatura existente respecto a la conectividad funcional en el TEA es una tarea compleja y resulta complicado establecer un patrón de alteración claro. La propia heterogeneidad del trastorno, la variabilidad de los participantes, la diversidad de técnicas de registro y métricas existentes, el espacio de análisis (fuentes versus sensores), el propio estado de reposo analizado (ojos abiertos versus ojos cerrados), son factores que pueden explicar la disparidad de resultados. Es necesario establecer marcos multimodales de registro, consensuar métricas, acotar de manera precisa a los participantes,

favorecer el intercambio de datos entre grupos de investigación, etc., si queremos seguir avanzando en el conocimiento del Trastorno del Espectro Autista.

LIMITACIONES Y DIRECCIONES FUTURAS

Este trabajo ha pretendido explorar las alteraciones en conectividad funcional en reposo de la red por defecto mediante el uso de magnetoencefalografía en una muestra de personas con TEA comparadas con un grupo control. Más allá de los resultados obtenidos, el estudio comparte algunas limitaciones comunes a otros trabajos que conviene señalar.

El tamaño de la muestra, 14 sujetos por cada grupo, es pequeño y no ha permitido emplear estadísticos paramétricos en los contrastes de las hipótesis. Además del tamaño, las características de las muestras pueden ser relevantes a la hora de la generalización de los resultados y la comparación de los mismos con otros estudios. Si bien la muestra se compone de adultos jóvenes y los contrastes no mostraron diferencias entre los grupos, el rango de edad de los participantes del grupo TEA es mayor que el del grupo control. El grupo TEA comprende un participante de 16 y otro de 31 años. La necesidad de incluir ambos sujetos tiene la debilidad de que el nivel de desarrollo no está claramente delimitado, mientras que el grupo control responde mejor a la etiqueta adulto joven. Esta heterogeneidad del desarrollo puede desembocar en que las diferencias encontradas en *resting state* se expliquen en parte por la edad de los participantes (diferencias entre grupos). Además, la alta heterogeneidad del trastorno tiene una expresión que varía según la edad y de igual modo lo hace la conectividad funcional en *resting state* en personas con TEA (Picci y Scherf, 2015) por lo que las diferencias intragrupo han podido ensombrear, diluir o destacar diferencias con el grupo control.

El tratamiento farmacológico de los participantes puede tener efecto en la conectividad funcional de la red por defecto, como señala Yerys et al., (2015). En nuestro estudio 9 de los 14 participantes del grupo TEA están medicados. Algunos con un coctel de fármacos antidepresivos y antipsicóticos o antidepresivos y estimulantes. Otros únicamente con antidepresivos y otros con psicoestimulantes. El efecto que unos y otros tienen a nivel de conectividad funcional está evidenciado por varios estudios. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se asocian a una menor conectividad funcional entre el córtex prefrontal medial y regiones temporomediales (McCabe and Mishor, 2011) y los antipsicóticos y psicoestimulantes se relacionan con una hiperconectividad funcional entre el córtex prefrontal medial y el córtex cingulado posterior (Marquand et al., 2011; Wilson et al., 2013). Otros trabajos cuestionan que la medicación tenga efectos en la red por defecto. (Assaf et al., 2010; Kennedy and Courchesne, 2008; Lynch et al., 2013; Monk et al., 2009; Weng et al., 2010). No obstante, el elevado porcentaje de los participantes medicados sugiere proponer el tratamiento farmacológico como una posible limitación.

En nuestra muestra se estableció como criterio de exclusión un cociente intelectual inferior a 80 puntos en el grupo TEA para asegurar que las diferencias en conectividad no se atribuyeran al efecto que la discapacidad intelectual pudiera tener. Reconocido como práctica habitual a la hora de homogeneizar grupos clínicos frente a grupos control (Picci et al., 2016), supone otra merma en la representatividad que la muestra tiene de la población con trastorno del espectro autista, dado que aproximadamente el 70% de los casos con autismo cursan con un C.I. inferior a 80 (Yeargin-Allsopp, et al, 2003). Al examinar la conectividad funcional de la red por defecto en reposo y no durante la aplicación de una tarea, quizás el CI no fuera tan relevante y podríamos haber añadido más participantes al estudio.

Descritas las limitaciones, son varias las alternativas y propuestas de continuidad que puede tener este trabajo. Indudablemente la primera sería incrementar el tamaño y reducir la heterogeneidad de las muestras. Es de capital importancia acotar bien los rangos de edad de los grupos de estudio. Esto permitiría la realización de estudios comparativos que dieran cuenta de las diferencias en conectividad funcional entre personas con TEA y personas con desarrollo normotípico en función de su estadio evolutivo. Estudios longitudinales serían también de gran interés para la evaluación de las diferencias y evolución de la conectividad funcional en TEA.

Algunos autores ya proponen marcos de trabajo multimodales que permitan la integración de datos EEG, MEG y fMRI (Mash et al., 2018). El siguiente paso es implementarlos.

REFERENCIAS

- Abrahams, B. S., y Geschwind, D. H. (2008). Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews Genetics*, 9(5), 341–355. <https://doi.org/10.1038/nrg2346>
- Abrams, D. A., Lynch, C. J., Cheng, K. M., Phillips, J., Supekar, K., Ryali, S., ... Menon, V. (2013). Underconnectivity between voice-selective cortex and reward circuitry in children with autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(29), 12060–12065. <https://doi.org/10.1073/pnas.1302982110>
- Absher, J. R., y Benson, D. F. (1993). Disconnection syndromes: An overview of Geschwind's contributions. *Neurology*, 43(5), 862–862. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.5.862>
- Agam, Y., Joseph, R. M., Barton, J. J. S., y Manoach, D. S. (2010). Reduced cognitive control of response inhibition by the anterior cingulate cortex in autism spectrum disorders. *NeuroImage*, 52(1), 336–347. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.010>
- Ahmadlou, M., Rostami, R., y Sadeghi, V. (2012). Which attention-deficit/hyperactivity disorder children will be improved through neurofeedback therapy? A graph theoretical approach to neocortex neuronal network of ADHD. *Neuroscience Letters*, 516(1), 156–160. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.03.087>
- Akam, T., y Kullmann, D. M. (2014). Oscillatory multiplexing of population codes for selective communication in the mammalian brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(2), 111–122. <https://doi.org/10.1038/nrn3668>
- Alaerts, K., Woolley, D. G., Steyaert, J., Di Martino, A., Swinnen, S. P., y Wenderoth, N. (2013). Underconnectivity of the superior temporal sulcus predicts emotion recognition deficits in autism. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(10), 1589–1600. <https://doi.org/10.1093/scan/nst156>
- Ali, A., Cui, X., y Eyles, D. (2018). Developmental vitamin D deficiency and autism: Putative pathogenic mechanisms. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 175, 108–118. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.018>
- Ambrosino, S., Bos, D. J., Van Raalten, T. R., Kobussen, N. A., Van Belle, J., Oranje, B., y Durston, S. (2014). Functional connectivity during cognitive control in children with autism spectrum disorder: An independent component analysis. *Journal of Neural Transmission*, 121(9), 1145–1155. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1237-8>
- American Psychiatric Association. (1952). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC: Author.

- American Psychiatric Association (1968). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (2nd ed.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd ed.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd ed., rev.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text rev.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Anderson, J. S., Druzgal, T. J., Froehlich, A., Dubray, M. B., Lange, N., Alexander, A. L., ... Lainhart, J. E. (2011a). Decreased interhemispheric functional connectivity in autism. *Cerebral Cortex*, 21(5), 1134–1146. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq190>
- Anderson, J. S., Nielsen, J. A., Froehlich, A. L., Dubray, M. B., Druzgal, T. J., Cariello, A. N., ... Lainhart, J. E. (2011b). Functional connectivity magnetic resonance imaging classification of autism. *Brain*, 134(12), 3739–3751. <https://doi.org/10.1093/brain/awr263>
- Andrews-Hanna, J. R., Smallwood, J., y Spreng, R. N. (2014). The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1316(1), 29–52. <https://doi.org/10.1111/nyas.12360>
- Ansel, A., Rosenzweig, J. P., Zisman, P. D., Melamed, M., y Gesundheit, B. (2017). Variation in gene expression in autism spectrum disorders: an extensive review of transcriptomic studies. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 601. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00601>
- Artigas-Pallarès, J., y Paula, I. (2012). El autismo 70 años después de Leo Kanner y Hans Asperger. *Revista de La Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 32(115), 567–587. <https://doi.org/10.4321/S0211-57352012000300008>
- Asperger, H. (1944). Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter. *Archiv Für Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, 117(1), 76–136. <https://doi.org/10.1007/BF01837709>
- Assaf, M., Jagannathan, K., Calhoun, V. D., Miller, L., Stevens, M. C., Sahl, R., ... Pearlson, G. D. (2010). Abnormal functional connectivity of default mode sub-

- networks in autism spectrum disorder patients. *NeuroImage*, 53(1), 247–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.067>
- Atladóttir, H. Ó., Henriksen, T. B., Schendel, D. E., y Parner, E. T. (2012). Autism after infection, febrile episodes, and antibiotic use during pregnancy: an exploratory study. *Pediatrics*, 130(6), e1447–e1454. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1107>
- Atladóttir, H. Ó., Thorsen, P., Østergaard, L., Schendel, D. E., Lemcke, S., Abdallah, M., y Parner, E. T. (2010). Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(12), 1423–1430. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1006-y>
- Babiloni, C., Lizio, R., Marzano, N., Capotosto, P., Soricelli, A., Triggiani, A. I., ... Del Percio, C. (2016). Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms. *International Journal of Psychophysiology*, 103, 88–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.008>
- Baird, G., Charman, T., Baron-Cohen, S., Cox, A., Swettenham, J., Wheelwright, S., y Drew, A. (2000). A Screening Instrument for Autism at 18 Months of Age: A 6-Year Follow-up Study. *Journal of the American Academy of Child y Adolescent Psychiatry*, 39(6), 694–702. <https://doi.org/10.1097/00004583-200006000-00007>
- Bangel, K. A., Batty, M., Ye, A. X., Meaux, E., Taylor, M. J., y Doesburg, S. M. (2014). Reduced beta band connectivity during number estimation in autism. *NeuroImage: Clinical*, 6, 202–213. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.08.020>
- Barbeau, E. B., Lewis, J. D., Doyon, J., Benali, H., Zeffiro, T. A., y Mottron, L. (2015). A greater involvement of posterior brain areas in interhemispheric transfer in autism: FMRI, DWI and behavioral evidences. *NeuroImage: Clinical*, 8, 267–280. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.04.019>
- Baron-Cohen, S. (2002). The extreme male brain theory of autism. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(6), 248–254. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(02\)01904-6](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(02)01904-6)
- Baron-Cohen, S. (2009). Autism: The Empathizing-Systemizing (E-S) Theory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1156(1), 68–80. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04467.x>
- Baron-Cohen, S. (2010). Empathizing, systemizing, and the extreme male brain theory of autism. *Progress in Brain Research*, 186, 167–175. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53630-3.00011-7>
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., y Frith, U. (1985). Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition*, 21(1), 37–46. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(85\)90022-8](https://doi.org/10.1016/0010-0277(85)90022-8)

- Barttfeld, P., Amoruso, L., Ais, J., Cukier, S., Bavassi, L., Tomio, A., ... Sigman, M. (2013). Organization of brain networks governed by long-range connections index autistic traits in the general population. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 5(1), 16. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-5-16>
- Barttfeld, P., Wicker, B., Cukier, S., Navarta, S., Lew, S., y Sigman, M. (2011). A big-world network in ASD: Dynamical connectivity analysis reflects a deficit in long-range connections and an excess of short-range connections. *Neuropsychologia*, 49(2), 254–263. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2010.11.024>
- Bassett, D. S., y Bullmore, E. T. (2009). Human brain networks in health and disease. *Current Opinion in Neurology*, 22(4), 340–347. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832d93dd>
- Bastos, A. M., y Schoffelen, J.-M. (2016). A Tutorial Review of Functional Connectivity Analysis Methods and Their Interpretational Pitfalls. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9, 1–23. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00175>
- Bathelt, J., O'Reilly, H., Clayden, J. D., Cross, J. H., y de Haan, M. (2013). Functional brain network organisation of children between 2 and 5 years derived from reconstructed activity of cortical sources of high-density EEG recordings. *NeuroImage*, 82, 595–604. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.003>
- Becerra, T. A., Wilhelm, M., Olsen, J., Cockburn, M., y Ritz, B. (2013). Ambient Air Pollution and Autism in Los Angeles County, California. *Environmental Health Perspectives*, 121(3), 380–386. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205827>
- Begay, K. (2016). *Utility of the Social Responsiveness Scale-Parent Report (SRS-Parent) as a Diagnostic Tool for Autism Identification* (Tesis doctoral, University of Washington). Recuperado de <http://hdl.handle.net/1773/36580>
- Behjati, S., y Tarpey, P. S. (2013). What is next generation sequencing? *Archives Of Disease In Childhood: Education And Practice*, 98(6), 236–238. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304340>
- Belinchón, M. (1995). La investigación del autismo hoy: Niveles de análisis e hipótesis explicativas. *Actas del VIII Congreso Nacional de AETAPI* (pp. 21-64). Murcia, España. Recuperado de https://www.researchgate.net/profile/Mercedes_Carmona/publication/237735161_LA_INVESTIGACION_DEL_AUTISMO_HOY_NIVELES_DE_ANALISIS_E_HIPOTESIS_EXPLICATIVAS/links/5522f8260cf2f9c130544bc1/LA-INVESTIGACION-DEL-AUTISMO-HOY-NIVELES-DE-ANALISIS-E-HIPOTESIS-EXPLICATIVAS.pdf
- Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L. M., Carper, R. A., y Webb, S. J. (2004). Autism and Abnormal Development of Brain Connectivity.

- Journal of Neuroscience*, 24(42), 9228–9231. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3340-04.2004>
- Belouchrani, A., Abed-Meraim, K., Cardoso, J.-F., y Moulines, E. (1997). A blind source separation technique using second-order statistics. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 45(2), 434–444. <https://doi.org/10.1109/78.554307>
- Benjamini, Y., y Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate : A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 57(1), 289–300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Berg, J. M., y Geschwind, D. H. (2012). Autism genetics: searching for specificity and convergence. *Genome Biology*, 13(7), 247. <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-7-247>
- Berger, H. (1929). Über das elektrenkephalogramm des menschen. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 87(1), 527-570. Recuperado de https://pure.mpg.de/rest/items/item_2281721/component/file_2281720/content
- Bernas, A., Barendse, E. M., Aldenkamp, A. P., Backes, W. H., Hofman, P. A. M., Hendriks, M. P. H., ... Jansen, J. F. A. (2018). Brain resting-state networks in adolescents with high-functioning autism: Analysis of spatial connectivity and temporal neurodynamics. *Brain and Behavior*, 8(2), e00878. <https://doi.org/10.1002/brb3.878>
- Bernier, R., Golzio, C., Xiong, B., Stessman, H. A., Coe, B. P., Penn, O., ... Eichler, E. E. (2014). Disruptive CHD8 Mutations Define a Subtype of Autism Early in Development. *Cell*, 158(2), 263–276. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.06.017>
- Bertrand, J., Mars, A., Boyle, C., Bove, F., Yeargin-Allsopp, M., y Decoufle, P. (2001). Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics*, 108(5), 1155–1161. <https://doi.org/10.1542/peds.108.5.1155>
- Bishop, D. V. M., Maybery, M., Maley, A., Wong, D., Hill, W., y Hallmayer, J. (2004). Using self-report to identify the broad phenotype in parents of children with autistic spectrum disorders: a study using the Autism-Spectrum Quotient. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(8), 1431–1436. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00325.x>
- Bishop, S. L., Farmer, C., Bal, V., Robinson, E. B., Willsey, A. J., Werling, D. M., ... Thurm, A. (2017). Identification of developmental and behavioral markers associated with genetic abnormalities in autism spectrum disorder. *American Journal of Psychiatry*, 174(6), 576–585. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16101115>

- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., y Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4), 537–541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>
- Black, M. M. (2008). Effects of Vitamin B₁₂ and Folate Deficiency on Brain Development in Children. *Food and Nutrition Bulletin*, 29(2), S126–S131. <https://doi.org/10.1177/15648265080292S117>
- Bleuler, E. (1950). *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. Oxford, England: International Universities Press.
- Boersma, M., Kemner, C., de Reus, M. A., Collin, G., Snijders, T. M., Hofman, D., ... van den Heuvel, M. P. (2013). Disrupted Functional Brain Networks in Autistic Toddlers. *Brain Connectivity*, 3(1), 41–49. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0127>
- Boersma, M., Smit, D. J. A., de Bie, H. M. A., Van Baal, G. C. M., Boomsma, D. I., de Geus, E. J. C., ... Stam, C. J. (2011). Network analysis of resting state EEG in the developing young brain: Structure comes with maturation. *Human Brain Mapping*, 32(3), 413–425. <https://doi.org/10.1002/hbm.21030>
- Bölte, S., Holtmann, M., Poustka, F., Scheurich, A., y Schmidt, L. (2007). Gestalt perception and local-global processing in high-functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(8), 1493–1504. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0231-x>
- Booth, R., y Happé, F. (2010). “Hunting with a knife and ... fork”: Examining central coherence in autism, attention deficit/hyperactivity disorder, and typical development with a linguistic task. *Journal of Experimental Child Psychology*, 107(4), 377–393. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2010.06.003>
- Bos, D. J., Van Raalten, T. R., Oranje, B., Smits, A. R., Kobussen, N. A., Belle, J. Van, ... Durston, S. (2014). Developmental differences in higher-order resting-state networks in Autism Spectrum Disorder. *NeuroImage: Clinical*, 4, 820–827. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.05.007>
- Boucher, J., Mayes, A., y Bigham, S. (2012). Memory in autistic spectrum disorder. *Psychological Bulletin*, 138(3), 458–496. <https://doi.org/10.1037/a0026869>
- Bourgeron, T. (2015). From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(9), 551–563. <https://doi.org/10.1038/nrn3992>
- Bourgeron, T. (2016). Current knowledge on the genetics of autism and propositions for future research. *Comptes Rendus Biologies*, 339(7–8), 300–307. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2016.05.004>
- Bowler, D. M. (2007). *Autism Spectrum Disorders : Psychological Theory and Research*. Chichester, England: John Wiley y Sons.

- Braunschweig, D., y Van de Water, J. (2012). Maternal Autoantibodies in Autism. *Archives of Neurology*, 69(6), 693–699. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.2506>
- Brieber, S., Herpertz-Dahlmann, B., Fink, G. R., Kamp-Becker, I., Remschmidt, H., y Konrad, K. (2010). Coherent motion processing in autism spectrum disorder (ASD): An fMRI study. *Neuropsychologia*, 48(6), 1644–1651. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.02.007>
- Broca, P. (1861a). Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau. *Bulletin de la Société Anthropologique*, 2, 235–238.
- Broca, P. (1861b). Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d’une observation d’aphémie (perte de la parole). *Bulletin de la Société Anatomique de Paris*, 6, 330–357.
- Brock, J., Brown, C. C., Boucher, J., y Rippon, G. (2002). The temporal binding deficit hypothesis of autism. *Development and Psychopathology*, 14(2), 209–224. <https://doi.org/10.1017/S0954579402002018>
- Bromley, R. L., Mawer, G. E., Briggs, M., Cheyne, C., Clayton-Smith, J., García-Fiñana, M., ... Baker, G. A. (2013). The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Journal of Neurology, Neurosurgery y Psychiatry*, 84(6), 637–643. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304270>
- Brown, H. K., Ray, J. G., Wilton, A. S., Lunskey, Y., Gomes, T., y Vigod, S. N. (2017). Association between serotonergic antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder in children. *JAMA*, 317(15), 1544–1552. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.3415>
- Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., y Sonuga-Barke, E. J. S. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. *Neuroscience y Biobehavioral Reviews*, 33(3), 279–296. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.09.002>
- Buard, I., Rogers, S. J., Hepburn, S., Kronberg, E., y Rojas, D. C. (2013). Altered oscillation patterns and connectivity during picture naming in autism. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(NOV), 742. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00742>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., y Schacter, D. L. (2008). The brain’s default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>

- Bullmore, E., y Sporns, O. (2009). Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3), 186–198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Buschman, T. J., y Miller, E. K. (2007). Top-Down Versus Bottom-Up Control of Attention in the Prefrontal and Posterior Parietal Cortices. *Science*, 315(5820), 1860-1862. <https://doi.org/10.1126/science.1138071>
- Butt, S. J. B., Sousa, V. H., Fuccillo, M. V., Hjerling-Leffler, J., Miyoshi, G., Kimura, S., y Fishell, G. (2008). The Requirement of Nkx2-1 in the Temporal Specification of Cortical Interneuron Subtypes. *Neuron*, 59(5), 722–732. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.07.031>
- Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the Brain*. Recuperado de <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195301069.001.0001>.
- Buzsáki, G. y Chrobak, J. J. (1995). Temporal structure in spatially organized neuronal ensembles: a role for interneuronal networks. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(4), 504–510. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(95\)80012-3](https://doi.org/10.1016/0959-4388(95)80012-3)
- Buzsáki, G., y Draguhn, A. (2004). Neuronal Oscillations in Cortical Networks. *Science*, 304(5679), 1926–1929. <https://doi.org/10.1126/science.1099745>
- Buzsáki, G., y Wang, X.-J. (2012). Mechanisms of Gamma Oscillations. *Annual Review of Neuroscience*, 35(1), 203-225. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150444>
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., y Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(6), 407-420. <https://doi.org/10.1038/nrn3241>
- Camacho, J., Jones, K., Miller, E., Ariza, J., Noctor, S., Van de Water, J., y Martínez-Cerdeño, V. (2014). Embryonic intraventricular exposure to autism-specific maternal autoantibodies produces alterations in autistic-like stereotypical behaviors in offspring mice. *Behavioural Brain Research*, 266, 46-51. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.02.045>
- Caramaschi, D., Taylor, A. E., Richmond, R. C., Havdahl, K. A., Golding, J., Relton, C. L., ... Rai, D. (2018). Maternal smoking during pregnancy and autism: Using causal inference methods in a birth cohort study. *Translational Psychiatry*, 8(1), 262. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0313-5>
- Cardin, J. A., Carlén, M., Meletis, K., Knoblich, U., Zhang, F., Deisseroth, K., ... Moore, C. I. (2009). Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature*, 459(7247), 663-667. <https://doi.org/10.1038/nature08002>
- Carlén, M., Meletis, K., Siegle, J. H., Cardin, J. A., Futai, K., Vierling-Claassen, D., ... Tsai, L.-H. (2012). A critical role for NMDA receptors in parvalbumin interneurons

- for gamma rhythm induction and behavior. *Molecular Psychiatry*, 17(5), 537-548. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.31>
- Carson, A. M., Salowitz, N. M. G., Scheidt, R. A., Dolan, B. K., y Van Hecke, A. V. (2014). Electroencephalogram coherence in children with and without autism spectrum disorders: Decreased interhemispheric connectivity in autism. *Autism Research*, 7(3), 334–343. <https://doi.org/10.1002/aur.1367>
- Carter, R. M., Bowling, D. L., Reeck, C., y Huettel, S. A. (2012). A Distinct Role of the Temporal-Parietal Junction in Predicting Socially Guided Decisions. *Science*, 337(6090), 109-111. <https://doi.org/10.1126/science.1219681>
- Castelli, F. (2002). Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*, 125(8), 1839-1849. <https://doi.org/10.1093/brain/awf189>
- Catani, M., y ffytche, D. H. (2005). The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain*, 128(10), 2224-2239. <https://doi.org/10.1093/brain/awh622>
- Catarino, A., Andrade, A., Churches, O., Wagner, A. P., Baron-Cohen, S., y Ring, H. (2013). Task-related functional connectivity in autism spectrum conditions: an EEG study using wavelet transform coherence. *Molecular Autism*, 4(1), 1. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-1>
- Cavanagh, J. F., y Frank, M. J. (2014). Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(8), 414-421. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.04.012>
- Cavanna, A. E., y Trimble, M. R. (2006). The precuneus: A review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129(3), 564-583. <https://doi.org/10.1093/brain/awl004>
- Chakrabarti, S., y Fombonne, E. (2005). Pervasive Developmental Disorders in Preschool Children: Confirmation of High Prevalence. *American Journal of Psychiatry*, 162(6), 1133–1141. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.6.1133>
- Chan, A. S., Han, Y. M. Y., Sze, S. L., Cheung, M. C., Leung, W. W. M., Chan, R. C. K., y To, C. Y. (2011). Disordered connectivity associated with memory deficits in children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(1), 237–245. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2010.04.005>
- Chan, A. S., Han, Y. M. Y., Sze, S. L., y Lau, E. M. (2015). Neuroenhancement of memory for children with autism by a mind-body exercise. *Frontiers in Psychology*, 6(DEC), 1893. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01893>
- Channell, M. M., Phillips, B. A., Loveall, S. J., Conners, F. A., Bussanich, P. M., y Klinger, L. G. (2015). Patterns of autism spectrum symptomatology in individuals

with Down syndrome without comorbid autism spectrum disorder. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 7(1), 5. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-7-5>

Chattopadhyaya, B., y Cristo, G. D. (2012). GABAergic Circuit Dysfunctions in Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 51. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00051>

Chen, H., Duan, X., Liu, F., Lu, F., Ma, X., Zhang, Y., ... Chen, H. (2016). Multivariate classification of autism spectrum disorder using frequency-specific resting-state functional connectivity—A multi-center study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.06.014>

Chen, J. A., Peñagarikano, O., Belgard, T. G., Swarup, V., y Geschwind, D. H. (2015). The Emerging Picture of Autism Spectrum Disorder: Genetics and Pathology. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 10(1), 111-144. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012414-040405>

Cheng, W., Rolls, E. T., Gu, H., Zhang, J., y Feng, J. (2015). Autism: Reduced connectivity between cortical areas involved in face expression, theory of mind, and the sense of self. *Brain*, 138(5), 1382–1393. <https://doi.org/10.1093/brain/awv051>

Cherkassky, V. L., Kana, R. K., Keller, T. A., y Just, M. A. (2006). Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. *NeuroReport*, 17(16), 1687–1690. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000239956.45448.4c>

Chess, S. (1971). Autism in children with congenital rubella. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 1(1), 33-47. <https://doi.org/10.1007/BF01537741>

Chien, H.-Y., Lin, H.-Y., Lai, M.-C., Gau, S. S.-F., y Tseng, W.-Y. I. (2015). Hyperconnectivity of the Right Posterior Temporo-parietal Junction Predicts Social Difficulties in Boys with Autism Spectrum Disorder: Hyperconnectivity of right posterior TPJ in ASD. *Autism Research*, 8(4), 427-441. <https://doi.org/10.1002/aur.1457>

Christakou, A., Murphy, C. M., Chantiluke, K., Cubillo, A. I., Smith, A. B., Giampietro, V., ... Rubia, K. (2013). Disorder-specific functional abnormalities during sustained attention in youth with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and with Autism. *Molecular Psychiatry*, 18(2), 236-244. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.185>

Christensen, J., Grønberg, T. K., Sørensen, M. J., Schendel, D., Parner, E. T., Pedersen, L. H., y Vestergaard, M. (2013). Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA*, 309(16), 1696. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2270>

- Coben, R., Clarke, A. R., Hudspeth, W., y Barry, R. J. (2008). EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clinical Neurophysiology*, 119(5), 1002-1009. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.01.013>
- Coghlan, S., Horder, J., Inkster, B., Mendez, M. A., Murphy, D. G., y Nutt, D. J. (2012). GABA system dysfunction in autism and related disorders: From synapse to symptoms. *Neuroscience y Biobehavioral Reviews*, 36(9), 2044-2055. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.005>
- Compston, A. (2009). A short history of clinical neurology. En M. Donaghy (Ed.), *Brain's Diseases of the Nervous System, 12th Edn.* (pp. 3-26). Oxford: Oxford University Press.
- Compston, A. (2011a). «Here there are lions». *Brain*, 134(10), 3127-3134. <https://doi.org/10.1093/brain/awr251>
- Compston, A. (2011b). Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. By John R. Hodges, Karalyn Patterson, Susan Oxbury and Elaine Furnell. From The Archives. *Brain: A Journal of Neurology*, 134(Pt 9), 2444-2446. <https://doi.org/10.1093/brain/awr214>
- Compston, A. (2014). From The Archives. *Brain*, 137(10), 2862-2867. <https://doi.org/10.1093/brain/awu211>
- Constantino, J. N., y Gruber, C. P. (2005). The Social Responsiveness Scale: Manual. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Constantino, J. N., Davis, S. A., Todd, R. D., Schindler, M. K., Gross, M. M., Brophy, S. L., ... Reich, W. (2003). Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: Comparison of the social responsiveness scale with the Autism Diagnostic Interview-Revise. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33(4), 427-433. <https://doi.org/10.1023/A:1025014929212>
- Cooper, R. A., Richter, F. R., Bays, P. M., Plaisted-Grant, K. C., Baron-Cohen, S., y Simons, J. S. (2017). Reduced Hippocampal Functional Connectivity During Episodic Memory Retrieval in Autism. *Cerebral Cortex*, 27(2), 888-902. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw417>
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Wendt, G. J., Turski, P. A., Moritz, C. H., ... Meyerand, M. E. (2000). Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 21(9), 1636-1644. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11039342>
- Cornew, L., Roberts, T. P. L., Blaskey, L., y Edgar, J. C. (2012). Resting-State Oscillatory Activity in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(9), 1884-1894. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1431-6>

- Correas-Marín, M.A. (2017). *Brain Magnetic Activity Profiles of Young Binge Drinkers* *Perfiles de actividad magnética cerebral de jóvenes con consumo intensivo de alcohol* (Tesis doctoral, Universidad Complutense de Madrid). Recuperado de <https://eprints.ucm.es/45978/>.
- Coskun, M. A., Loveland, K. A., Pearson, D. A., Papanicolaou, A. C., y Sheth, B. R. (2013). Functional Assays of Local Connectivity in the Somatosensory Cortex of Individuals with Autism. *Autism Research*, 6(3), 190–200. <https://doi.org/10.1002/aur.1276>
- Costa, A., Torriero, S., Oliveri, M., y Caltagirone, C. (2008). Prefrontal and Temporo-Parietal Involvement in Taking Others' Perspective: TMS Evidence. *Behavioural Neurology*, 19(1-2), 71-74. <https://doi.org/10.1155/2008/694632>
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics*, 45(9), 984-994. <https://doi.org/10.1038/ng.2711>
- Crossley, N. A., Mechelli, A., Scott, J., Carletti, F., Fox, P. T., McGuire, P., y Bullmore, E. T. (2014). The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain*, 137(8), 2382-2395. <https://doi.org/10.1093/brain/awu132>
- Damarla, S. R., Keller, T. A., Kana, R. K., Cherkassky, V. L., Williams, D. L., Minshew, N. J., y Just, M. A. (2010). Cortical underconnectivity coupled with preserved visuospatial cognition in autism: Evidence from an fMRI study of an embedded figures task. *Autism Research*, 3(5), 273–279. <https://doi.org/10.1002/aur.153>
- Davies, S., Bishop, D., Manstead, A. S. R., y Tantam, D. (1994). Face Perception in Children with Autism and Asperger's Syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35(6), 1033-1057. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1994.tb01808.x>
- Dawson, G., Munson, J., Estes, A., Osterling, J., McPartland, J., Toth, K., ... Abbott, R. (2002). Neurocognitive Function and Joint Attention Ability in Young Children with Autism Spectrum Disorder Versus Developmental Delay. *Child Development*, 73(2), 345-358. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00411>
- de la Torre-Ubieta, L., Won, H., Stein, J. L., y Geschwind, D. H. (2016). Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nature Medicine*, 22(4), 345-361. <https://doi.org/10.1038/nm.4071>
- de Lange, F. P., Jensen, O., Bauer, M., y Toni, I. (2008). Interactions between posterior gamma and frontal alpha/beta oscillations during imagined actions. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2, 7. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.007.2008>

- de Pasquale, F., Corbetta, M., Betti, V., y Della Penna, S. (2018). Cortical cores in network dynamics. *NeuroImage*, 180, 370-382. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.063>
- de Pasquale, F., Della Penna, S., Snyder, A. Z., Lewis, C., Mantini, D., Marzetti, L., ... Corbetta, M. (2010). Temporal dynamics of spontaneous MEG activity in brain networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(13), 6040-6045. <https://doi.org/10.1073/pnas.0913863107>
- Dehaene, S., Kerszberg, M., y Changeux, J.-P. (1998). A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(24), 14529-14534. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.24.14529>
- Delmonte, S., Gallagher, L., O'Hanlon, E., McGrath, J., y Balsters, J. H. (2013). Functional and structural connectivity of frontostriatal circuitry in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 430. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00430>
- Demicheli, V., Rivetti, A., Debalini, M. G., y Di Pietrantonj, C. (2012). Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004407.pub3>
- Deshpande, G., Libero, L. E., Sreenivasan, K. R., Deshpande, H. D., y Kana, R. K. (2013). Identification of neural connectivity signatures of autism using machine learning. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(OCT), 670. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00670>
- DeVilbiss, E. A., Gardner, R. M., Newschaffer, C. J., y Lee, B. K. (2015). Maternal folate status as a risk factor for autism spectrum disorders: A review of existing evidence. *British Journal of Nutrition*, 114(5), 663-672. <https://doi.org/10.1017/S0007114515002470>
- Di Martino, A., Kelly, C., Grzadzinski, R., Zuo, X.-N., Mennes, M., Mairena, M. A., ... Milham, M. P. (2011). Aberrant Striatal Functional Connectivity in Children with Autism. *Biological Psychiatry*, 69(9), 847-856. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.10.029>
- Di Martino, A., Yan, C. G., Li, Q., Denio, E., Castellanos, F. X., Alaerts, K., ... Milham, M. P. (2014). The autism brain imaging data exchange: Towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Molecular Psychiatry*, 19(6), 659-667. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.78>
- Dichter, M., y Ayala, G. (1987). Cellular mechanisms of epilepsy: A status report. *Science*, 237(4811), 157-164. <https://doi.org/10.1126/science.3037700>

- Dinstein, I., Pierce, K., Eyler, L., Solso, S., Malach, R., Behrmann, M., y Courchesne, E. (2011). Disrupted Neural Synchronization in Toddlers with Autism. *Neuron*, 70(6), 1218-1225. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.04.018>
- Doesburg, S. M., Roggeveen, A. B., Kitajo, K., y Ward, L. M. (2008). Large-Scale Gamma-Band Phase Synchronization and Selective Attention. *Cerebral Cortex*, 18(2), 386-396. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm073>
- Doesburg, S. M., Vidal, J., y Taylor, M. J. (2013). Reduced Theta Connectivity during Set-Shifting in Children with Autism. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 785. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00785>
- Domínguez, L. G., Velázquez, J. L. P., y Galán, R. F. (2013). A Model of Functional Brain Connectivity and Background Noise as a Biomarker for Cognitive Phenotypes: Application to Autism. *PLoS ONE*, 8(4), e61493. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061493>
- Dong, Y., Mihalas, S., Qiu, F., von der Heydt, R., y Niebur, E. (2008). Synchrony and the binding problem in macaque visual cortex. *Journal of Vision*, 8(7), 30. <https://doi.org/10.1167/8.7.30>
- Donner, T. H., y Siegel, M. (2011). A framework for local cortical oscillation patterns. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(5), 191-199. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.03.007>
- Donner, T. H., Siegel, M., Oostenveld, R., Fries, P., Bauer, M., y Engel, A. K. (2007). Population Activity in the Human Dorsal Pathway Predicts the Accuracy of Visual Motion Detection. *Journal of Neurophysiology*, 98(1), 345-359. <https://doi.org/10.1152/jn.01141.2006>
- Duffy, F. H., y Als, H. (2012). A stable pattern of EEG spectral coherence distinguishes children with autism from neuro-typical controls—A large case control study. *BMC Medicine*, 10(1), 64. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-64>
- Duffy, F. H., Shankardass, A., McAnulty, G. B., y Als, H. (2013). The relationship of Asperger's syndrome to autism: a preliminary EEG coherence study. *BMC Medicine*, 11, 175. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-175>
- Durand, C. M., Betancur, C., Boeckers, T. M., Bockmann, J., Chaste, P., Fauchereau, F., ... Bourgeron, T. (2007). Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nature Genetics*, 39(1), 25-27. <https://doi.org/10.1038/ng1933>
- Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., ... Convit, A. (2006). Introducing MASC: A Movie for the Assessment of Social Cognition. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(5), 623-636. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0107-0>

- Ebert, D. H., y Greenberg, M. E. (2013). Activity-dependent neuronal signalling and autism spectrum disorder. *Nature*, 493(7432), 327–337. <https://doi.org/10.1038/nature11860>
- Ebisch, S. J. H., Gallese, V., Willems, R. M., Mantini, D., Groen, W. B., Romani, G. L., ... Bekkering, H. (2011). Altered intrinsic functional connectivity of anterior and posterior insula regions in high-functioning participants with autism spectrum disorder. *Human Brain Mapping*, 32(7), 1013–1028. <https://doi.org/10.1002/hbm.21085>
- Edgar, J. C., Heiken, K., Chen, Y.-H., Herrington, J. D., Chow, V., Liu, S., ... Roberts, T. P. L. (2015). Resting-State Alpha in Autism Spectrum Disorder and Alpha Associations with Thalamic Volume. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(3), 795-804. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2236-1>
- Edgin, J. O., y Pennington, B. F. (2005). Spatial Cognition in Autism Spectrum Disorders: Superior, Impaired, or Just Intact? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35(6), 729-745. <https://doi.org/10.1007/s10803-005-0020-y>
- Eliassen, M., Tolstrup, J. S., Nybo Andersen, A.-M., Gronbaek, M., Olsen, J., y Strandberg-Larsen, K. (2010). Prenatal alcohol exposure and autistic spectrum disorders—A population-based prospective study of 80 552 children and their mothers. *International Journal of Epidemiology*, 39(4), 1074-1081. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq056>
- Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y.-J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcín, C., ... Fombonne, E. (2012). Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders: Global epidemiology of autism. *Autism Research*, 5(3), 160-179. <https://doi.org/10.1002/aur.239>
- ElShafei, H. A., Fornoni, L., Masson, R., Bertrand, O., y Bidet-Caulet, A. (2018). *What's in Your Gamma? Activation of The Ventral Fronto-Parietal Attentional Network in Response to Distracting Sounds* [Preprint]. <https://doi.org/10.1101/469783>
- Engel, A. K., y Fries, P. (2010). Beta-band oscillations—Signalling the status quo? *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 156-165. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.015>
- Engman, M-L, Lewensohn-Fuchs, I., Mosskin, M., y Malm, G. (2010). Congenital cytomegalovirus infection: The impact of cerebral cortical malformations: CMV and cerebral cortical malformations. *Acta Paediatrica*, 99(9), 1344-1349. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01852.x>
- Engman, Mona-Lisa, Sundin, M., Miniscalco, C., Westerlund, J., Lewensohn-Fuchs, I., Gillberg, C., y Fernell, E. (2015). Prenatal acquired cytomegalovirus infection should be considered in children with autism. *Acta Paediatrica*, 104(8), 792-795. <https://doi.org/10.1111/apa.13032>

- Estes, M. L., y McAllister, A. K. (2015). Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(8), 469-486. <https://doi.org/10.1038/nrn3978>
- Eveloff, H. H. (1960). The Autistic Child. *Archives of General Psychiatry*, 3(1), 66. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1960.01710010068010>
- Factor, D. C., Freeman, N. L., y Kardash, A. (1989). Brief report: A comparison of DSM-III and DSM-III-R criteria for autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19(4), 637-640. <https://doi.org/10.1007/BF02212862>
- Fair, D. A., Dosenbach, N. U. F., Church, J. A., Cohen, A. L., Brahmbhatt, S., Miezin, F. M., ... Schlaggar, B. L. (2007). Development of distinct control networks through segregation and integration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(33), 13507-13512. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705843104>
- Fernell, E., Bejerot, S., Westerlund, J., Miniscalco, C., Simila, H., Eyles, D., ... Humble, M. B. (2015). Autism spectrum disorder and low vitamin D at birth: A sibling control study. *Molecular Autism*, 6(1), 3. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-6-3>
- Finger, S. (1994). *Origins of neuroscience: A history of explorations into brain function*. New York, NY, US: Oxford University Press.
- Fitzgerald, J., Johnson, K., Kehoe, E., Bokde, A. L. W., Garavan, H., Gallagher, L., y Mcgrath, J. (2015). Disrupted functional connectivity in dorsal and ventral attention networks during attention orienting in autism spectrum disorders. *Autism Research*, 8(2), 136–152. <https://doi.org/10.1002/aur.1430>
- Folstein, S., y Rutter, M. (1977). INFANTILE AUTISM: A GENETIC STUDY OF 21 TWIN PAIRS. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 18(4), 297-321. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1977.tb00443.x>
- Fombonne, E. (2005). The Changing Epidemiology of Autism. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 18(4), 281-294. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3148.2005.00266.x>
- Fornito, A., Zalesky, A., y Bullmore, E. T. (2016). *Fundamentals of brain network analysis*. Amsterdam; Boston: Elsevier/Academic Press.
- Fornito, A., Zalesky, A., Bassett, D. S., Meunier, D., Ellison-Wright, I., Yucel, M., ... Bullmore, E. T. (2011). Genetic Influences on Cost-Efficient Organization of Human Cortical Functional Networks. *Journal of Neuroscience*, 31(9), 3261-3270. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4858-10.2011>
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., y Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(26), 10046-10051. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604187103>

- Fox-Edmiston, E., y Van de Water, J. (2015). Maternal Anti-Fetal Brain IgG Autoantibodies and Autism Spectrum Disorder: Current Knowledge and its Implications for Potential Therapeutics. *CNS Drugs*, 29(9), 715-724. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0279-2>
- Frackowiak, R. S. J. (Ed.). (2004). *Human brain function* (2nd ed). Amsterdam ; Boston: Elsevier Academic Press.
- Freeman, L. C. (1978). Centrality in social networks conceptual clarification. *Social Networks*, 1(3), 215-239. [https://doi.org/10.1016/0378-8733\(78\)90021-7](https://doi.org/10.1016/0378-8733(78)90021-7)
- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: Neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(10), 474-480. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.08.011>
- Fries, P. (2015). Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron*, 88(1), 220-235. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.034>
- Fries, P., Nikolić, D., y Singer, W. (2007). The gamma cycle. *Trends in Neurosciences*, 30(7), 309-316. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.05.005>
- Friston, K. J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 2(1-2), 56-78. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020107>
- Friston, K. J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13-36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., y Frackowiak, R. S. J. (1991). Comparing Functional (PET) Images: The Assessment of Significant Change. *Journal of Cerebral Blood Flow y Metabolism*, 11(4), 690-699. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1991.122>
- Frith, U. (1989). *Autism : explaining the enigma*. Oxford: Basil Blackwell.
- Frith, U. (Ed.). (1991). *Autism and Asperger syndrome*. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511526770>
- Frith, U. (2003). *Autism: Explaining the enigma* (2nd ed). Malden, MA: Blackwell Pub.
- Frith, U. (2012). The 38th Sir Frederick Bartlett Lecture Why we need cognitive explanations of autism. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 65(11), 2073-2092. <https://doi.org/10.1080/17470218.2012.697178>
- Frith, U., y Frith, C. D. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 358(1431), 459-473. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1218>

- Frith, U., y Snowling, M. (1983). Reading for meaning and reading for sound in autistic and dyslexic children. *British Journal of Developmental Psychology*, 1(4), 329-342. <https://doi.org/10.1111/j.2044-835X.1983.tb00906.x>
- Garcés, P., López-Sanz, D., Maestú, F., y Pereda, E. (2017). Choice of Magnetometers and Gradiometers after Signal Space Separation. *Sensors*, 17(12), 2926. <https://doi.org/10.3390/s17122926>
- García-Domínguez, L., Stieben, J., Pérez Velázquez, J. L., y Shanker, S. (2013). The Imaginary Part of Coherency in Autism: Differences in Cortical Functional Connectivity in Preschool Children. *PLoS ONE*, 8(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075941>
- Gardener, H., Spiegelman, D., y Buka, S. L. (2009). Prenatal risk factors for autism: Comprehensive meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 195(1), 7-14. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.051672>
- Gardener, H., Spiegelman, D., y Buka, S. L. (2011). Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis. *PEDIATRICS*, 128(2), 344-355. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1036>
- Gaugler, T., Klei, L., Sanders, S. J., Bodea, C. A., Goldberg, A. P., Lee, A. B., ... Buxbaum, J. D. (2014). Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nature Genetics*, 46(8), 881-885. <https://doi.org/10.1038/ng.3039>
- Gentile, S. (2015). Prenatal antidepressant exposure and the risk of autism spectrum disorders in children. Are we looking at the fall of Gods? *Journal of Affective Disorders*, 182, 132-137. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.048>
- Gepner, B., Gelder, B. de, y Schonen, S. de. (1996). Face processing in autistics: Evidence for a generalised deficit? *Child Neuropsychology*, 2(2), 123-139. <https://doi.org/10.1080/09297049608401357>
- Geschwind, D. H. (2011). Genetics of autism spectrum disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(9), 409-416. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.07.003>
- Geschwind, D. H., y Levitt, P. (2007). Autism spectrum disorders: Developmental disconnection syndromes. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(1), 103-111. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.01.009>
- Geschwind, D. H., y State, M. W. (2015). Gene hunting in autism spectrum disorder: On the path to precision medicine. *The Lancet Neurology*, 14(11), 1109-1120. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00044-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00044-7)
- Geschwind, N. (1965). DISCONNEXION SYNDROMES IN ANIMALS AND MAN. *Brain*, 88(3), 585-585. <https://doi.org/10.1093/brain/88.3.585>

- Ghanbari, Y., Bloy, L., Christopher Edgar, J., Blaskey, L., Verma, R., y Roberts, T. P. L. (2015). Joint Analysis of Band-Specific Functional Connectivity and Signal Complexity in Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(2), 444-460. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1915-7>
- Gidaya, N. B., Lee, B. K., Burstyn, I., Michael, Y., Newschaffer, C. J., y Mortensen, E. L. (2016). In utero Exposure to α -Adrenergic Receptor Agonist Drugs and Risk for Autism Spectrum Disorders. *PEDIATRICS*, 137(2), e20151316-e20151316. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1316>
- Gillberg, C., Steffenburg, S., y Schaumann, H. (1991). Is Autism More Common Now than Ten Years Ago? *British Journal of Psychiatry*, 158(3), 403-409. <https://doi.org/10.1192/bjp.158.3.403>
- Gillberg, C., Allely, C., Bourgeron, T., Coleman, M., Fernell, E., Hadjikhani, N., y Sarovic, D. (2019). The Neurobiology of Autism. En F. R. Volkmar (Ed.), *Autism and Pervasive Developmental Disorders* (3.^a ed., pp. 129-157). <https://doi.org/10.1017/9781108297769.007>
- Glahn, D. C., Winkler, A. M., Kochunov, P., Almasy, L., Duggirala, R., Carless, M. A., ... Blangero, J. (2010). Genetic control over the resting brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(3), 1223-1228. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909969107>
- Glerean, E., Pan, R. K., Salmi, J., Kujala, R., Lahnakoski, J. M., Roine, U., ... Jääskeläinen, I. P. (2016). Reorganization of functionally connected brain subnetworks in high-functioning autism: Reorganization of Subnetworks in Autism. *Human Brain Mapping*, 37(3), 1066-1079. <https://doi.org/10.1002/hbm.23084>
- Goldstein, G., Johnson, C. R., y Minshew, N. J. (2001). Attentional processes in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(4), 433-440. <https://doi.org/10.1023/A:1010620820786>
- Gollo, L. L., Zalesky, A., Hutchison, R. M., van den Heuvel, M. P., y Breakspear, M. (2015). Dwelling quietly in the rich club: Brain network determinants of slow cortical fluctuations. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1668), 20140165. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0165>
- Gong, T., Almquist, C., Bölte, S., Lichtenstein, P., Anckarsäter, H., Lind, T., ... Pershagen, G. (2014). Exposure to Air Pollution From Traffic and Neurodevelopmental Disorders in Swedish Twins. *Twin Research and Human Genetics*, 17(6), 553-562. <https://doi.org/10.1017/thg.2014.58>
- Gotts, S. J., Simmons, W. K., Milbury, L. A., Wallace, G. L., Cox, R. W., y Martin, A. (2012). Fractionation of social brain circuits in autism spectrum disorders. *Brain*, 135(9), 2711-2725. <https://doi.org/10.1093/brain/aws160>

- Gray, C. M., y Singer, W. (1989). Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86(5), 1698-1702. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.5.1698>
- Greicius, M. D., y Menon, V. (2004). Default-Mode Activity during a Passive Sensory Task: Uncoupled from Deactivation but Impacting Activation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(9), 1484-1492. <https://doi.org/10.1162/0898929042568532>
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., y Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(1), 253-258. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>
- Grønberg, T. K., Schendel, D. E., y Parner, E. T. (2013). Recurrence of Autism Spectrum Disorders in Full- and Half-Siblings and Trends Over Time: A Population-Based Cohort Study. *JAMA Pediatrics*, 167(10), 947. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2259>
- Gulyas, A. I., Szabo, G. G., Ulbert, I., Holderith, N., Monyer, H., Erdelyi, F., ... Hajos, N. (2010). Parvalbumin-Containing Fast-Spiking Basket Cells Generate the Field Potential Oscillations Induced by Cholinergic Receptor Activation in the Hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 30(45), 15134-15145. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4104-10.2010>
- Gusnard, D. A., y Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(10), 685-694. <https://doi.org/10.1038/35094500>
- Guxens, M., Ghassabian, A., Gong, T., Garcia-Esteban, R., Porta, D., Giorgis-Allemand, L., ... Sunyer, J. (2016). Air Pollution Exposure during Pregnancy and Childhood Autistic Traits in Four European Population-Based Cohort Studies: The ESCAPE Project. *Environmental Health Perspectives*, 124(1), 133-140. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408483>
- Hahamy, A., Behrmann, M., y Malach, R. (2015). The idiosyncratic brain: Distortion of spontaneous connectivity patterns in autism spectrum disorder. *Nature Neuroscience*, 18(2), 302–309. <https://doi.org/10.1038/nn.3919>
- Hallmayer, J. (2011). Genetic Heritability and Shared Environmental Factors Among Twin Pairs With Autism. *Archives of General Psychiatry*, 68(11), 1095. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.76>
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., y Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography—Theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, 65(2), 413-497. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.65.413>

- Hampson, M., Peterson, B. S., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., y Gore, J. C. (2002). Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. *Human Brain Mapping*, 15(4), 247-262. <https://doi.org/10.1002/hbm.10022>
- Han, S., Tai, C., Westenbroek, R. E., Yu, F. H., Cheah, C. S., Potter, G. B., ... Catterall, W. A. (2012). Autistic-like behaviour in *Scn1a*^{+/-} mice and rescue by enhanced GABA-mediated neurotransmission. *Nature*, 489(7416), 385-390. <https://doi.org/10.1038/nature11356>
- Han, Y. M. Y., Chan, A. S., Sze, S. L., Cheung, M. C., Wong, C. K., Lam, J. M. K., y Poon, P. M. K. (2013). Altered immune function associated with disordered neural connectivity and executive dysfunctions: A neurophysiological study on children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(6), 662-674. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2013.02.011>
- Hansen, P., Kringelbach, M., y Salmelin, R. (Eds.). (2010). *MEG: An Introduction to Methods*. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195307238.001.0001>
- Happé, F. G. E. (1994). An advanced test of theory of mind: Understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24(2), 129-154. <https://doi.org/10.1007/BF02172093>
- Happé, F. G. E. (1996). Studying Weak Central Coherence at Low Levels: Children with Autism do not Succumb to Visual Illusions. A Research Note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37(7), 873-877. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1996.tb01483.x>
- Happé, F. G. E. (1997). Central coherence and theory of mind in autism: Reading homographs in context. *British Journal of Developmental Psychology*, 15(1), 1-12. <https://doi.org/10.1111/j.2044-835X.1997.tb00721.x>
- Happé, F. G. E. (1999). Autism: Cognitive deficit or cognitive style? *Trends in Cognitive Sciences*, 3(6), 216-222. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(99\)01318-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(99)01318-2)
- Happé, F., y Frith, U. (2006). The Weak Coherence Account: Detail-focused Cognitive Style in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(1), 5-25. <https://doi.org/10.1007/s10803-005-0039-0>
- Heinisch, C., Krüger, M. C., y Brüne, M. (2012). Repetitive transcranial magnetic stimulation over the temporoparietal junction influences distinction of self from famous but not unfamiliar others. *Behavioral Neuroscience*, 126(6), 792-796. <https://doi.org/10.1037/a0030581>
- Hemminki, K., Försti, A., y Bermejo, J. L. (2008). The 'Common Disease-Common Variant' Hypothesis and Familial Risks. *PLoS ONE*, 3(6), e2504. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002504>

- Herrmann, C. S., Munk, M. H. J., y Engel, A. K. (2004). Cognitive functions of gamma-band activity: Memory match and utilization. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(8), 347-355. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.06.006>
- Hill, E. L. (2004). Evaluating the theory of executive dysfunction in autism. *Developmental Review*, 24(2), 189-233. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2004.01.001>
- Hipp, J. F., Hawellek, D. J., Corbetta, M., Siegel, M., y Engel, A. K. (2012). Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity. *Nature Neuroscience*, 15(6), 884-890. <https://doi.org/10.1038/nn.3101>
- Hobson, R. P., Ouston, J., y Lee, A. (1988). Emotion recognition in autism: Coordinating faces and voices. *Psychological Medicine*, 18(4), 911-923. <https://doi.org/10.1017/S0033291700009843>
- Hopfield, J. J. (1995). Pattern recognition computation using action potential timing for stimulus representation. *Nature*, 376(6535), 33-36. <https://doi.org/10.1038/376033a0>
- Horwitz, B. (1988). The Cerebral Metabolic Landscape in Autism: Intercorrelations of Regional Glucose Utilization. *Archives of Neurology*, 45(7), 749. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520310055018>
- Hughes, C., Russell, J., y Robbins, T. W. (1994). Evidence for executive dysfunction in autism. *Neuropsychologia*, 32(4), 477-492. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(94\)90092-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(94)90092-2)
- Huguet, G., Ey, E., y Bourgeron, T. (2013). The Genetic Landscapes of Autism Spectrum Disorders. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 14(1), 191-213. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153431>
- Hull, J. V., Dokovna, L. B., Jacokes, Z. J., Torgerson, C. M., Irimia, A., y Van Horn, J. D. (2017). Resting-State Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorders: A Review. *Frontiers in Psychiatry*, 7, 205. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00205>
- Humphries, M. D., Gurney, K., y Prescott, T. J. (2006). The brainstem reticular formation is a small-world, not scale-free, network. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 273(1585), 503-511. <https://doi.org/10.1098/rspb.2005.3354>
- Hutchison, R. M., Womelsdorf, T., Allen, E. A., Bandettini, P. A., Calhoun, V. D., Corbetta, M., ... Chang, C. (2013). Dynamic functional connectivity: Promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*, 80, 360-378. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.079>
- Idring, S., Magnusson, C., Lundberg, M., Ek, M., Rai, D., Svensson, A. C., ... Lee, B. K. (2014). Parental age and the risk of autism spectrum disorders: Findings from a Swedish population-based cohort. *International Journal of Epidemiology*, 43(1), 107-115. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt262>

- Institute of Medicine (U.S.), y Stratton, K. R. (Eds.). (2012). *Adverse effects of vaccines: Evidence and causality*. Washington, D.C: National Academies Press.
- Isler, J. R., Martien, K. M., Grieve, P. G., Stark, R. I., y Herbert, M. R. (2010). Reduced functional connectivity in visual evoked potentials in children with autism spectrum disorder. *Clinical Neurophysiology*, 121, 2035–2043. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.05.004>
- Itahashi, T., Yamada, T., Watanabe, H., Nakamura, M., Jimbo, D., Shioda, S., ... Hashimoto, R. (2014). Altered Network Topologies and Hub Organization in Adults with Autism: A Resting-State fMRI Study. *PLoS ONE*, 9(4), e94115. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094115>
- Jaime, M., McMahon, C. M., Davidson, B. C., Newell, L. C., Mundy, P. C., y Henderson, H. A. (2016). Brief Report: Reduced Temporal-Central EEG Alpha Coherence During Joint Attention Perception in Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(4), 1477–1489. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2667-3>
- Jamain, S., Quach, H., Betancur, C., Råstam, M., Colineaux, C., Gillberg, I. C., ... Bourgeron, T. (2003). Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nature Genetics*, 34(1), 27-29. <https://doi.org/10.1038/ng1136>
- Jarrold, C. (2003). A Review of Research into Pretend Play in Autism. *Autism*, 7(4), 379-390. <https://doi.org/10.1177/1362361303007004004>
- Jarrold, C., Gilchrist, I. D., y Bender, A. (2005). Embedded figures detection in autism and typical development: Preliminary evidence of a double dissociation in relationships with visual search. *Developmental Science*, 8(4), 344-351. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2005.00422.x>
- Jefferson, G. (1950). LOCALIZATION OF FUNCTION IN THE CEREBRAL CORTEX. *British Medical Bulletin*, 6(4), 333-340. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a073626>
- Jeste, S. S., y Geschwind, D. H. (2014). Disentangling the heterogeneity of autism spectrum disorder through genetic findings. *Nature Reviews Neurology*, 10(2), 74-81. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.278>
- Johnson, S., y Marlow, N. (2014). Growing up after extremely preterm birth: Lifespan mental health outcomes. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 19(2), 97-104. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.11.004>
- Jolliffe, T., y Baron-Cohen, S. (1999). A test of central coherence theory: Linguistic processing in high-functioning adults with autism or Asperger syndrome: is local

coherence impaired? *Cognition*, 71(2), 149-185. [https://doi.org/10.1016/S0010-0277\(99\)00022-0](https://doi.org/10.1016/S0010-0277(99)00022-0)

- Jones, T. B., Bandettini, P. A., Kenworthy, L., Case, L. K., Milleville, S. C., Martin, A., y Birn, R. M. (2010). Sources of group differences in functional connectivity: An investigation applied to autism spectrum disorder. *NeuroImage*, 49(1), 401–414. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.07.051>
- Jung, Y., Lee, A. M., McKee, S. A., y Picciotto, M. R. (2017). Maternal smoking and autism spectrum disorder: Meta-analysis with population smoking metrics as moderators. *Scientific Reports*, 7(1), 4315. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04413-1>
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., y Minshew, N. J. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: Evidence of underconnectivity. *Brain*, 127(8), 1811–1821. <https://doi.org/10.1093/brain/awh199>
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., Kana, R. K., y Minshew, N. J. (2007). Functional and Anatomical Cortical Underconnectivity in Autism: Evidence from an fMRI Study of an Executive Function Task and Corpus Callosum Morphometry. *Cerebral Cortex*, 17(4), 951-961. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl006>
- Kadesjö, B., Gillberg, C., y Hagberg, B. (1999). Brief report: autism and Asperger syndrome in seven-year-old children: a total population study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29(4), 327-331. <https://doi.org/10.1023/A:1022115520317>
- Kaiser, J., y Lutzenberger, W. (2005). Human gamma-band activity: A window to cognitive processing: *NeuroReport*, 16(3), 207-211. <https://doi.org/10.1097/00001756-200502280-00001>
- Kaiser, M. (2011). A tutorial in connectome analysis: Topological and spatial features of brain networks. *NeuroImage*, 57(3), 892-907. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.025>
- Kaiser, M., Martin, R., Andras, P., y Young, M. P. (2007). Simulation of robustness against lesions of cortical networks: Simulation of robustness of cortical networks. *European Journal of Neuroscience*, 25(10), 3185-3192. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05574.x>
- Kalkbrenner, A. E., Schmidt, R. J., y Penlesky, A. C. (2014). Environmental Chemical Exposures and Autism Spectrum Disorders: A Review of the Epidemiological Evidence. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 44(10), 277-318. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2014.06.001>

- Kalkbrenner, A. E., Windham, G. C., Serre, M. L., Akita, Y., Wang, X., Hoffman, K., ... Daniels, J. L. (2015). Particulate Matter Exposure, Prenatal and Postnatal Windows of Susceptibility, and Autism Spectrum Disorders: *Epidemiology*, 26(1), 30-42. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000173>
- Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., y Just, M. A. (2006). Sentence comprehension in autism: Thinking in pictures with decreased functional connectivity. *Brain*, 129(9), 2484–2493. <https://doi.org/10.1093/brain/awl164>
- Kana, R. K., Keller, T. A., Minshew, N. J., y Just, M. A. (2007). Inhibitory Control in High-Functioning Autism: Decreased Activation and Underconnectivity in Inhibition Networks. *Biological Psychiatry*, 62(3), 198–206. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.004>
- Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., y Just, M. A. (2009). Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution. *Social Neuroscience*, 4(2), 135-152. <https://doi.org/10.1080/17470910802198510>
- Kana, R. K., Libero, L. E., Hu, C. P., Deshpande, H. D., y Colburn, J. S. (2012). Functional brain networks and white matter underlying theory-of-mind in autism. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(1), 98–105. <https://doi.org/10.1093/scan/nss106>
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*, 2(3), 217-250. Recuperado de http://mail.neurodiversity.com/library_kanner_1943.pdf
- Kanner, L. (1993). Trastornos autistas del contacto afectivo. *Siglo Cero*, (149), 5-25.
- Keehn, B., Müller, R.-A., y Townsend, J. (2013). Atypical attentional networks and the emergence of autism. *Neuroscience y Biobehavioral Reviews*, 37(2), 164-183. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.11.014>
- Keehn, B., Shih, P., Brenner, L. A., Townsend, J., y Müller, R. A. (2013). Functional connectivity for an “Island of sparing” in autism spectrum disorder: An fMRI study of visual search. *Human Brain Mapping*, 34(10), 2524–2537. <https://doi.org/10.1002/hbm.22084>
- Keil, A., Daniels, J. L., Forssen, U., Hultman, C., Cnattingius, S., Söderberg, K. C., ... Sparen, P. (2010). Parental Autoimmune Diseases Associated With Autism Spectrum Disorders in Offspring: *Epidemiology*, 21(6), 805-808. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181f26e3f>
- Kenet, T., Orekhova, E. V., Bharadwaj, H., Shetty, N. R., Israeli, E., Lee, A. K. C., ... Manoach, D. S. (2012). Disconnectivity of the cortical ocular motor control network in autism spectrum disorders. *NeuroImage*, 61(4), 1226–1234. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.010>

- Kennedy, D. P., y Courchesne, E. (2008). The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism. *NeuroImage*, 39(4), 1877-1885. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.052>
- Kennedy, D. P., Redcay, E., y Courchesne, E. (2006). Failing to deactivate: Resting functional abnormalities in autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(21), 8275-8280. <https://doi.org/10.1073/pnas.0600674103>
- Keown, C. L., Datko, M. C., Chen, C. P., Maximo, J. O., Jahedi, A., y Müller, R.-A. (2017). Network Organization Is Globally Atypical in Autism: A Graph Theory Study of Intrinsic Functional Connectivity. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2(1), 66-75. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.07.008>
- Keown, C. L., Shih, P., Nair, A., Peterson, N., Mulvey, M. E., y Müller, R.-A. (2013). Local Functional Overconnectivity in Posterior Brain Regions Is Associated with Symptom Severity in Autism Spectrum Disorders. *Cell Reports*, 5(3), 567-572. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.10.003>
- Khan, S., Gramfort, A., Shetty, N. R., Kitzbichler, M. G., Ganesan, S., Moran, J. M., ... Kenet, T. (2013). Local and long-range functional connectivity is reduced in concert in autism spectrum disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(8), 3107-3112. <https://doi.org/10.1073/pnas.1214533110>
- Khan, S., Michmizos, K., Tommerdahl, M., Ganesan, S., Kitzbichler, M. G., Zetino, M., ... Kenet, T. (2015). Somatosensory cortex functional connectivity abnormalities in autism show opposite trends, depending on direction and spatial scale. *Brain*, 138(5), 1394-1409. <https://doi.org/10.1093/brain/awv043>
- Kikuchi, M., Shitamichi, K., Yoshimura, Y., Ueno, S., Hiraishi, H., Hirosawa, T., ... Minabe, Y. (2013a). Altered brain connectivity in 3-to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *NeuroImage: Clinical*, 2(1), 394-401. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.03.003>
- Kikuchi, M., Yoshimura, Y., Shitamichi, K., Ueno, S., Hirosawa, T., Munesue, T., ... Minabe, Y. (2013b). A custom magnetoencephalography device reveals brain connectivity and high reading/decoding ability in children with autism. *Scientific Reports*, 3, 1139. <https://doi.org/10.1038/srep01139>
- Kikuchi, M., Yoshimura, Y., Hiraishi, H., Munesue, T., Hashimoto, T., Tsubokawa, T., ... Minabe, Y. (2015). Reduced long-range functional connectivity in young children with autism spectrum disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10(2), 248-254. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu049>

- Kim, H. (2010). Dissociating the roles of the default-mode, dorsal, and ventral networks in episodic memory retrieval. *NeuroImage*, 50(4), 1648-1657. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.051>
- Kim, H., Daselaar, S. M., y Cabeza, R. (2010). Overlapping brain activity between episodic memory encoding and retrieval: Roles of the task-positive and task-negative networks. *NeuroImage*, 49(1), 1045-1054. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.07.058>
- Kitamura, K., Yanazawa, M., Sugiyama, N., Miura, H., Iizuka-Kogo, A., Kusaka, M., ... Morohashi, K. (2002). Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nature Genetics*, 32(3), 359-369. <https://doi.org/10.1038/ng1009>
- Kitzbichler, M. G., Khan, S., Ganesan, S., Vangel, M. G., Herbert, M. R., Hämäläinen, M. S., y Kenet, T. (2015). Altered Development and Multifaceted Band-Specific Abnormalities of Resting State Networks in Autism. *Biological Psychiatry*, 77(9), 794-804. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.012>
- Klei, L., Sanders, S. J., Murtha, M. T., Hus, V., Lowe, J. K., Willsey, A., ... Devlin, B. (2012). Common genetic variants, acting additively, are a major source of risk for autism. *Molecular Autism*, 3(1), 9. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-3-9>
- Kleinhans, N. M., Richards, T., Sterling, L., Stegbauer, K. C., Mahurin, R., Johnson, L. C., ... Aylward, E. (2008). Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. *Brain*, 131(4), 1000-1012. <https://doi.org/10.1093/brain/awm334>
- Kolvin, I. (1972). Infantile autism or infantile psychoses. *BMJ*, 3(5829), 753-755. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5829.753>
- Koshino, H., Carpenter, P. A., Minshew, N. J., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., y Just, M. A. (2005). Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism. *NeuroImage*, 24(3), 810-821. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.09.028>
- Koshino, H., Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., y Just, M. A. (2008). fMRI investigation of working memory for faces in autism: Visual coding and underconnectivity with frontal areas. *Cerebral Cortex*, 18(2), 289-300. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm054>
- Kramer, M. A., y Cash, S. S. (2012). Epilepsy as a Disorder of Cortical Network Organization. *The Neuroscientist*, 18(4), 360-372. <https://doi.org/10.1177/1073858411422754>
- Krishnan, A., Zhang, R., Yao, V., Theesfeld, C. L., Wong, A. K., Tadych, A., ... Troyanskaya, O. G. (2016). Genome-wide prediction and functional

characterization of the genetic basis of autism spectrum disorder. *Nature Neuroscience*, 19(11), 1454-1462. <https://doi.org/10.1038/nn.4353>

Krumm, N., O’Roak, B. J., Shendure, J., y Eichler, E. E. (2014). A de novo convergence of autism genetics and molecular neuroscience. *Trends in Neurosciences*, 37(2), 95-105. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.11.005>

Krumm, N., Turner, T. N., Baker, C., Vives, L., Mohajeri, K., Witherspoon, K., ... Eichler, E. E. (2015). Excess of rare, inherited truncating mutations in autism. *Nature Genetics*, 47(6), 582-588. <https://doi.org/10.1038/ng.3303>

Kulisek, R., Hrnčir, Z., Hrdlicka, M., Faladova, L., Sterbova, K., Krsek, P., ... Komárek, V. (2008). Nonlinear analysis of the sleep EEG in children with pervasive developmental disorder. *Neuro Endocrinology Letters*, 29(4), 512–517. Retrieved from <https://europepmc.org/abstract/med/18766147>

Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., Martinerie, J., y Varela, F. J. (1999). Measuring phase synchrony in brain signals. *Human brain mapping*, 8(4), 194-208. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1999\)8:4<194::AID-HBM4>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:4<194::AID-HBM4>3.0.CO;2-C)

Lahera, G., Boada, L., Pousa, E., Mirapeix, I., Morón-Nozaleda, G., Marinas, L., ... Parellada, M. (2014). Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC): Spanish Validation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(8), 1886-1896. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2061-6>

Lai, M.-C., Lombardo, M. V., Chakrabarti, B., Sadek, S. A., Pasco, G., Wheelwright, S. J., ... Suckling, J. (2010). A Shift to Randomness of Brain Oscillations in People with Autism. *Biological Psychiatry*, 68(12), 1092-1099. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.027>

Laird, A. R., Fox, P. M., Eickhoff, S. B., Turner, J. A., Ray, K. L., McKay, D. R., ... Fox, P. T. (2011). Behavioral Interpretations of Intrinsic Connectivity Networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(12), 4022-4037. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00077

Lajiness-O’Neill, R., Brennan, J. R., Moran, J. E., Richard, A. E., Flores, A.-M., Swick, C., ... Bowyer, S. M. (2018). Patterns of altered neural synchrony in the default mode network in autism spectrum disorder revealed with magnetoencephalography (MEG): Relationship to clinical symptomatology: Altered neural synchrony in ASD. *Autism Research*, 11(3), 434-449. <https://doi.org/10.1002/aur.1908>

Lajiness-O’Neill, R., Richard, A. E., Moran, J. E., Olszewski, A., Pawluk, L., Jacobson, D., ... Bowyer, S. M. (2014). Neural synchrony examined with magnetoencephalography (MEG) during eye gaze processing in autism spectrum disorders: preliminary findings. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 6(1), 15. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-6-15>

- Lakatos, P., Chen, C.-M., O'Connell, M. N., Mills, A., y Schroeder, C. E. (2007). Neuronal Oscillations and Multisensory Interaction in Primary Auditory Cortex. *Neuron*, 53(2), 279-292. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.12.011>
- Lakatos, P., Karmos, G., Mehta, A. D., Ulbert, I., y Schroeder, C. E. (2008). Entrainment of Neuronal Oscillations as a Mechanism of Attentional Selection. *Science*, 320(5872), 110-113. <https://doi.org/10.1126/science.1154735>
- Lampi, K. M., Lehtonen, L., Tran, P. L., Suominen, A., Lehti, V., Banerjee, P. N., ... Sourander, A. (2012). Risk of Autism Spectrum Disorders in Low Birth Weight and Small for Gestational Age Infants. *The Journal of Pediatrics*, 161(5), 830-836. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.04.058>
- Landgren, M., Svensson, L., Stromland, K., y Andersson Gronlund, M. (2010). Prenatal Alcohol Exposure and Neurodevelopmental Disorders in Children Adopted From Eastern Europe. *PEDIATRICS*, 125(5), e1178-e1185. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0712>
- Langer, N., von Bastian, C. C., Wirz, H., Oberauer, K., y Jäncke, L. (2013). The effects of working memory training on functional brain network efficiency. *Cortex*, 49(9), 2424-2438. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.01.008>
- Latora, V., y Marchiori, M. (2001). Efficient Behavior of Small-World Networks. *Physical Review Letters*, 87(19), 198701. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.87.198701>
- Lazarev, V. V., Pontes, A., Mitrofanov, A. A., y deAzevedo, L. C. (2010). Interhemispheric asymmetry in EEG photic driving coherence in childhood autism. *Clinical Neurophysiology*, 121(2), 145-152. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2009.10.010>
- Lazarev, V. V., Pontes, A., Mitrofanov, A. A., y deAzevedo, L. C. (2015). Reduced Interhemispheric Connectivity in Childhood Autism Detected by Electroencephalographic Photic Driving Coherence. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(2), 537-547. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1959-8>
- Le Bihan, D., Mangin, J.-F., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N., y Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13(4), 534-546. <https://doi.org/10.1002/jmri.1076>
- Lee, B. K., Magnusson, C., Gardner, R. M., Blomström, Å., Newschaffer, C. J., Burstyn, I., ... Dalman, C. (2015). Maternal hospitalization with infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 44, 100-105. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.09.001>

- Lee, E., Lee, J., y Kim, E. (2017). Excitation/Inhibition Imbalance in Animal Models of Autism Spectrum Disorders. *Biological Psychiatry*, 81(10), 838-847. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.011>
- Lee, J. M., Kyeong, S., Kim, E., y Cheon, K.-A. (2016). Abnormalities of Inter- and Intra-Hemispheric Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorders: A Study Using the Autism Brain Imaging Data Exchange Database. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 191. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00191>
- Lee, P. S., Yerys, B. E., Della Rosa, A., Foss-Feig, J., Barnes, K. A., James, J. D., ... Kenworthy, L. E. (2009). Functional connectivity of the inferior frontal cortex changes with age in children with autism spectrum disorders: A fcMRI study of response inhibition. *Cerebral Cortex*, 19(8), 1787–1794. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn209>
- Leslie, A. M. (1987). Pretense and representation: The origins of «theory of mind.» *Psychological Review*, 94(4), 412-426. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.94.4.412>
- Leung, R. C., Ye, A. X., Wong, S. M., Taylor, M. J., y Doesburg, S. M. (2014). Reduced beta connectivity during emotional face processing in adolescents with autism. *Molecular Autism*, 5(1), 51. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-5-51>
- Léveillé, C., Barbeau, E. B., Bolduc, C., Limoges, É., Berthiaume, C., Chevrier, É., ... Godbout, R. (2010). Enhanced connectivity between visual cortex and other regions of the brain in autism: a REM sleep EEG coherence study. *Autism Research*, 3(5), 280–285. <https://doi.org/10.1002/aur.155>
- Li, W., Mai, X., y Liu, C. (2014). The default mode network and social understanding of others: What do brain connectivity studies tell us. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00074>
- Li, Y., Liu, Y., Li, J., Qin, W., Li, K., Yu, C., y Jiang, T. (2009). Brain Anatomical Network and Intelligence. *PLoS Computational Biology*, 5(5), e1000395. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000395>
- Libero, L. E., Stevens, C. E., y Kana, R. K. (2014). Attribution of emotions to body postures: An independent component analysis study of functional connectivity in autism. *Human Brain Mapping*, 35(10), 5204–5218. <https://doi.org/10.1002/hbm.22544>
- Lieberman, M. D. (2007). Social Cognitive Neuroscience: A Review of Core Processes. *Annual Review of Psychology*, 58(1), 259-289. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.58.110405.085654>
- Lind, S. E., y Williams, D. M. (2011). Behavioural, Biopsychosocial, and Cognitive Models of Autism Spectrum Disorders. En J. L. Matson y P. Sturmey (Eds.),

- International Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders* (pp. 99-114). https://doi.org/10.1007/978-1-4419-8065-6_7
- Lisman, J. E. (1997). Bursts as a unit of neural information: Making unreliable synapses reliable. *Trends in Neurosciences*, 20(1), 38-43. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(96\)10070-9](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(96)10070-9)
- Lisman, J. E. (1999). Relating Hippocampal Circuitry to Function. *Neuron*, 22(2), 233-242. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)81085-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)81085-5)
- Lisman, J. E., y Idiart, M. A. (1995). Storage of 7 +/- 2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science*, 267(5203), 1512-1515. <https://doi.org/10.1126/science.7878473>
- Liu, Y., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., y Just, M. A. (2011). Autonomy of lower-level perception from global processing in autism: Evidence from brain activation and functional connectivity. *Neuropsychologia*, 49(7), 2105-2111. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.04.005>
- Lockyer, L., y Rutter, M. (1970). A Five- to Fifteen-Year Follow-up Study of Infantile Psychosis: IV. Patterns of Cognitive Ability. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 9(2), 152-163. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1970.tb00654.x>
- Long, Z., Duan, X., Mantini, D., y Chen, H. (2016). Alteration of functional connectivity in autism spectrum disorder: Effect of age and anatomical distance. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep26527>
- Lopes da Silva, F. (2013). EEG and MEG: Relevance to Neuroscience. *Neuron*, 80(5), 1112-1128. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.017>
- López, B., y Leekam, S. R. (2003). Do children with autism fail to process information in context? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(2), 285-300. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00121>
- López-Sanz, D., Garcés, P., Álvarez, B., Delgado-Losada, M. L., López-Higes, R., y Maestú, F. (2017). Network Disruption in the Preclinical Stages of Alzheimer's Disease: From Subjective Cognitive Decline to Mild Cognitive Impairment. *International Journal of Neural Systems*, 27(08), 1750041. <https://doi.org/10.1142/S0129065717500411>
- Lord, C., y Jones, R. M. (2012). Annual Research Review: Re-thinking the classification of autism spectrum disorders: Re-thinking autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(5), 490-509. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02547.x>
- Lord, C., Elsabbagh, M., Baird, G., y Veenstra-Vanderweele, J. (2018). Autism spectrum disorder. *The Lancet*, 392(10146), 508-520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2)

- Lord, C., Rutter, M., Goode, S., Heemsbergen, J., Jordan, H., Mawhood, L., y Schopler, E. (1989). Autism diagnostic observation schedule: A standardized observation of communicative and social behavior. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19(2), 185-212. <https://doi.org/10.1007/BF02211841>
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, Jr., E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., ... Rutter, M. (2000). The autism diagnostic observation schedule-generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(3), 205-223. <https://doi.org/10.1023/A:1005592401947>
- Lowe, M. J., Mock, B. J., y Sorenson, J. A. (1998). Functional Connectivity in Single and Multislice Echoplanar Imaging Using Resting-State Fluctuations. *NeuroImage*, 7(2), 119-132. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0315>
- Lyall, K., Schmidt, R. J., y Hertz-Picciotto, I. (2014). Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *International Journal of Epidemiology*, 43(2), 443-464. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt282>
- Lyall, K., Croen, L., Daniels, J., Fallin, M. D., Ladd-Acosta, C., Lee, B. K., ... Newschaffer, C. (2017). The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annual Review of Public Health*, 38(1), 81-102. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044318>
- Lynch, C. J., Uddin, L. Q., Supekar, K., Khouzam, A., Phillips, J., y Menon, V. (2013). Default Mode Network in Childhood Autism: Posteromedial Cortex Heterogeneity and Relationship with Social Deficits. *Biological Psychiatry*, 74(3), 212-219. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.12.013>
- Maestú, F., Pereda, E., y del Pozo, F. (2015). *Conectividad funcional y anatómica en el cerebro humano: Análisis de señales y aplicaciones en ciencias de la salud*. Barcelona, España: Elsevier.
- Magnusson, C., Kosidou, K., Dalman, C., Lundberg, M., Lee, B. K., Rai, D., ... Arver, S. (2016). Maternal vitamin D deficiency and the risk of autism spectrum disorders: Population-based study. *BJPsych Open*, 2(2), 170-172. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.116.002675>
- Mak, L. E., Minuzzi, L., MacQueen, G., Hall, G., Kennedy, S. H., y Milev, R. (2017). The Default Mode Network in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Connectivity*, 7(1), 25-33. <https://doi.org/10.1089/brain.2016.0438>
- Mann, H. B., y Whitney, D. R. (1947). On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics*, 18(1), 50-60. <https://doi.org/10.1214/aoms/1177730491>

- Mar, R. A. (2011). The Neural Bases of Social Cognition and Story Comprehension. *Annual Review of Psychology*, 62(1), 103-134. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120709-145406>
- Marín, O. (2012). Interneuron dysfunction in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(2), 107-120. <https://doi.org/10.1038/nrn3155>
- Marquand, A. F., De Simoni, S., O'Daly, O. G., Williams, S. C., Mourão-Miranda, J., y Mehta, M. A. (2011). Pattern Classification of Working Memory Networks Reveals Differential Effects of Methylphenidate, Atomoxetine, and Placebo in Healthy Volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 36(6), 1237-1247. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.9>
- Marr, D. (1982). *Vision: A computational investigation into the human representation and processing of visual information*. San Francisco, CA: W.H. Freeman.
- Mars, R. B., Neubert, F.-X., Noonan, M. P., Sallet, J., Toni, I., y Rushworth, M. F. S. (2012). On the relationship between the “default mode network” and the “social brain”. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00189>
- Martin, L. A., Ashwood, P., Braunschweig, D., Cabanlit, M., Van de Water, J., y Amaral, D. G. (2008). Stereotypies and hyperactivity in rhesus monkeys exposed to IgG from mothers of children with autism. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22(6), 806-816. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.12.007>
- Mash, L. E., Reiter, M. A., Linke, A. C., Townsend, J., y Müller, R.-A. (2018). Multimodal approaches to functional connectivity in autism spectrum disorders: An integrative perspective: Multimodal Connectivity in ASDs. *Developmental Neurobiology*, 78(5), 456-473. <https://doi.org/10.1002/dneu.22570>
- Mason, R. A., Williams, D. L., Kana, R. K., Minshew, N., y Just, M. A. (2008). Theory of Mind disruption and recruitment of the right hemisphere during narrative comprehension in autism. *Neuropsychologia*, 46(1), 269-280. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.018>
- Mathewson, K. J., Jetha, M. K., Drmic, I. E., Bryson, S. E., Goldberg, J. O., y Schmidt, L. A. (2012). Regional EEG alpha power, coherence, and behavioral symptomatology in autism spectrum disorder. *Clinical Neurophysiology*, 123(9), 1798-1809. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.02.061>
- Maximo, J. O., Cadena, E. J., y Kana, R. K. (2014). The Implications of Brain Connectivity in the Neuropsychology of Autism. *Neuropsychology Review*, 24(1), 16-31. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9250-0>
- Maximo, J. O., Keown, C. L., Nair, A., y Müller, R.-A. (2013). Approaches to local connectivity in autism using resting state functional connectivity MRI. *Frontiers in*

- Maxwell, C. R., Villalobos, M. E., Schultz, R. T., Herpertz-Dahlmann, B., Konrad, K., y Kohls, G. (2015). Atypical Laterality of Resting Gamma Oscillations in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(2), 292-297. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1842-7>
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., ... Mazoyer, B. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 356(1412), 1293-1322. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0915>
- McCabe, C., y Mishor, Z. (2011). Antidepressant medications reduce subcortical–cortical resting-state functional connectivity in healthy volunteers. *NeuroImage*, 57(4), 1317-1323. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.051>
- McDougle, C. J., Landino, S. M., Vahabzadeh, A., O'Rourke, J., Zurcher, N. R., Finger, B. C., ... Carlezon, W. A. (2015). Toward an immune-mediated subtype of autism spectrum disorder. *Brain Research*, 1617, 72-92. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.048>
- McEvoy, R. E., Rogers, S. J., y Pennington, B. F. (1993). Executive Function and Social Communication Deficits in Young Autistic Children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 34(4), 563-578. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1993.tb01036.x>
- McGrath, J., Johnson, K., Ecker, C., O'Hanlon, E., Gill, M., Gallagher, L., y Garavan, H. (2012). Atypical Visuospatial Processing in Autism: Insights from Functional Connectivity Analysis. *Autism Research*, 5, 314–330. <https://doi.org/10.1002/aur.1245>
- McGrath, J., Johnson, K., O'Hanlon, E., Garavan, H., Gallagher, L., y Leemans, A. (2013). White matter and visuospatial processing in autism: A constrained spherical deconvolution tractography study. *Autism Research*, 6(5), 307–319. <https://doi.org/10.1002/aur.1290>
- Mendola, P., Selevan, S. G., Gutter, S., y Rice, D. (2002). Environmental factors associated with a spectrum of neurodevelopmental deficits. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 8(3), 188-197. <https://doi.org/10.1002/mrdd.10033>
- Mennella, R., Leung, R. C., Taylor, M. J., y Dunkley, B. T. (2017). Disconnection from others in autism is more than just a feeling: Whole-brain neural synchrony in adults during implicit processing of emotional faces. *Molecular Autism*, 8(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0123-2>

- Mizuno, A., Villalobos, M. E., Davies, M. M., Dahl, B. C., y Müller, R. A. (2006). Partially enhanced thalamocortical functional connectivity in autism. *Brain Research, 1104*(1), 160–174. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.05.064>
- Moessner, R., Marshall, C. R., Sutcliffe, J. S., Skaug, J., Pinto, D., Vincent, J., ... Scherer, S. W. (2007). Contribution of SHANK3 Mutations to Autism Spectrum Disorder. *The American Journal of Human Genetics, 81*(6), 1289-1297. <https://doi.org/10.1086/522590>
- Monk, C. S., Peltier, S. J., Wiggins, J. L., Weng, S.-J., Carrasco, M., Risi, S., y Lord, C. (2009). Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders,. *NeuroImage, 47*(2), 764-772. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.04.069>
- Moore, G. S., Kneitel, A. W., Walker, C. K., Gilbert, W. M., y Xing, G. (2012). Autism risk in small- and large-for-gestational-age infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 206*(4), 314.e1-314.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.01.044>
- Mormann, F., Lehnertz, K., David, P., y E. Elger, C. (2000). Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. *Physica D: Nonlinear Phenomena, 144*(3-4), 358-369. [https://doi.org/10.1016/S0167-2789\(00\)00087-7](https://doi.org/10.1016/S0167-2789(00)00087-7)
- Moseley, R. L., Ypma, R. J. F., Holt, R. J., Floris, D., Chura, L. R., Spencer, M. D., ... Rubinov, M. (2015). Whole-brain functional hypoconnectivity as an endophenotype of autism in adolescents. *NeuroImage: Clinical, 9*, 140-152. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.07.015>
- Moss, J., y Howlin, P. (2009). Autism spectrum disorders in genetic syndromes: Implications for diagnosis, intervention and understanding the wider autism spectrum disorder population. *Journal of Intellectual Disability Research, 53*(10), 852-873. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2009.01197.x>
- Mostofsky, S. H., Powell, S. K., Simmonds, D. J., Goldberg, M. C., Caffo, B., y Pekar, J. J. (2009). Decreased connectivity and cerebellar activity in autism during motor task performance. *Brain, 132*(9), 2413–2425. <https://doi.org/10.1093/brain/awp088>
- Mottron, L., y Burack, J. A. (2001). Enhanced perceptual functioning in the development of autism. En J. A. Burack, T. Charman, N. Yirmiya, y P. R. Zelazo (Eds.), *The development of autism: Perspectives from theory and research* (pp. 131-148). Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Mottron, L., Dawson, M., Soulières, I., Hubert, B., y Burack, J. (2006). Enhanced Perceptual Functioning in Autism: An Update, and Eight Principles of Autistic Perception. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 36*(1), 27-43. <https://doi.org/10.1007/s10803-005-0040-7>

- Mullins, C., Fishell, G., y Tsien, R. W. (2016). Unifying Views of Autism Spectrum Disorders: A Consideration of Autoregulatory Feedback Loops. *Neuron*, 89(6), 1131-1156. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.017>
- Murakami, S., y Okada, Y. (2006). Contributions of principal neocortical neurons to magnetoencephalography and electroencephalography signals: MEG/EEG signals of neocortical neurons. *The Journal of Physiology*, 575(3), 925-936. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.105379>
- Murdaugh, D. L., Shinkareva, S. V., Deshpande, H. R., Wang, J., Pennick, M. R., y Kana, R. K. (2012). Differential Deactivation during Mentalizing and Classification of Autism Based on Default Mode Network Connectivity. *PLoS ONE*, 7(11), e50064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050064>
- Murias, M., Webb, S. J., Greenson, J., y Dawson, G. (2007). Resting State Cortical Connectivity Reflected in EEG Coherence in Individuals With Autism. *Biological Psychiatry*, 62(3), 270-273. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.11.012>
- Murphy, E. R., Foss-Feig, J., Kenworthy, L., Gaillard, W. D., y Vaidya, C. J. (2012). Atypical Functional Connectivity of the Amygdala in Childhood Autism Spectrum Disorders during Spontaneous Attention to Eye-Gaze. *Autism Research and Treatment*, 2012, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2012/652408>
- Myers, J., Chavez, A., Hill, A. P., Zuckerman, K., y Fombonne, E. (2019). Epidemiological Surveys of Autism Spectrum Disorders. En F. R. Volkmar (Ed.), *Autism and Pervasive Developmental Disorders* (3.^a ed., pp. 25-60). <https://doi.org/10.1017/9781108297769.003>
- Nair, A., Treiber, J. M., Shukla, D. K., Shih, P., y Müller, R. A. (2013). Impaired thalamocortical connectivity in autism spectrum disorder: A study of functional and anatomical connectivity. *Brain*, 136(6), 1942–1955. <https://doi.org/10.1093/brain/awt079>
- Nair, S., Jao Keehn, R. J., Berkebile, M. M., Maximo, J. O., Witkowska, N., y Müller, R. A. (2018). Local resting state functional connectivity in autism: site and cohort variability and the effect of eye status. *Brain Imaging and Behavior*, 12(1), 168–179. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9678-y>
- Nakamura, A., Cuesta, P., Fernández, A., Arahata, Y., Iwata, K., Kuratsubo, I., ... Kato, T. (2018). Electromagnetic signatures of the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Brain*, 141(5), 1470-1485. <https://doi.org/10.1093/brain/awy044>
- Nielsen, J. A., Zielinski, B. A., Fletcher, P. T., Alexander, A. L., Lange, N., Bigler, E. D., ... Anderson, J. S. (2013). Multisite functional connectivity MRI classification of autism: ABIDE results. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 599. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00599>

- Niso, G., Bruña, R., Pereda, E., Gutiérrez, R., Bajo, R., Maestú, F., y del-Pozo, F. (2013). HERMES: Towards an Integrated Toolbox to Characterize Functional and Effective Brain Connectivity. *Neuroinformatics*, 11(4), 405-434. <https://doi.org/10.1007/s12021-013-9186-1>
- Niedermeyer, E. (1993). Historical aspects. En E. Niedermeyer y F. Lopes da Silva (Eds.). *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields*, 3rd ed. (pp. 1-14). London: Williams and Wilkins.
- Niu, M., Han, Y., Dy, A. B. C., Du, J., Jin, H., Qin, J., ... Hagerman, R. J. (2017). Autism Symptoms in Fragile X Syndrome. *Journal of Child Neurology*, 32(10), 903-909. <https://doi.org/10.1177/0883073817712875>
- Nolte, G. (2003). The magnetic lead field theorem in the quasi-static approximation and its use for magnetoencephalography forward calculation in realistic volume conductors. *Physics in Medicine and Biology*, 48(22), 3637-3652. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/48/22/002>
- Noonan, S. K., Haist, F., y Müller, R. A. (2009). Aberrant functional connectivity in autism: Evidence from low-frequency BOLD signal fluctuations. *Brain Research*, 1262, 48-63. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.12.076>
- Nydén, A., Gillberg, C., Hjelmqvist, E., y Heiman, M. (1999). Executive Function/Attention Deficits in Boys with Asperger Syndrome, Attention Disorder and Reading/Writing Disorder. *Autism*, 3(3), 213-228. <https://doi.org/10.1177/1362361399003003002>
- O'Reilly, C., Lewis, J. D., y Elsabbagh, M. (2017). Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. *PLOS ONE*, 12(5), e0175870. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175870>
- Oakes, T. R., Pizzagalli, D. A., Hendrick, A. M., Horras, K. A., Larson, C. L., Abercrombie, H. C., ... Davidson, R. J. (2004). Functional coupling of simultaneous electrical and metabolic activity in the human brain. *Human Brain Mapping*, 21(4), 257-270. <https://doi.org/10.1002/hbm.20004>
- Odriozola, P., Uddin, L. Q., Lynch, C. J., Kochalka, J., Chen, T., y Menon, V. (2015). Insula response and connectivity during social and non-social attention in children with autism. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(3), 433-444. <https://doi.org/10.1093/scan/nsv126>
- Orekhova, E. V., Elsabbagh, M., Jones, E. J., Dawson, G., Charman, T., y Johnson, M. H. (2014). EEG hyper-connectivity in high-risk infants is associated with later autism. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/1866-1955-6-40>

- Ortiz, A., Munilla, J., Álvarez-Illán, I., Górriz, J. M., y Ramírez, J. (2015). Exploratory graphical models of functional and structural connectivity patterns for Alzheimer's Disease diagnosis. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fncom.2015.00132>
- Ozonoff, S., Strayer, D. L., McMahon, W. M., y Filloux, F. (1994). Executive Function Abilities in Autism and Tourette Syndrome: An Information Processing Approach. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35(6), 1015-1032. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1994.tb01807.x>
- Ozonoff, S., Young, G. S., Carter, A., Messinger, D., Yirmiya, N., Zwaigenbaum, L., ... Stone, W. L. (2011). Recurrence Risk for Autism Spectrum Disorders: A Baby Siblings Research Consortium Study. *PEDIATRICS*, peds.2010-2825. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2825>
- Paakki, J.-J., Rahko, J., Long, X., Moilanen, I., Tervonen, O., Nikkinen, J., ... Kiviniemi, V. (2010). Alterations in regional homogeneity of resting-state brain activity in autism spectrum disorders. *Brain Research*, 1321, 169–179. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2009.12.081>
- Padmanabhan, A., Lynch, C. J., Schaer, M., y Menon, V. (2017). The Default Mode Network in Autism. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2(6), 476-486. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.04.004>
- Padmanabhan, A., Lynn, A., Foran, W., Luna, B., y O'Hearn, K. (2013). Age related changes in striatal resting state functional connectivity in autism. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 814. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00814>
- Palomo, R. (2017). Autismo: Teorías explicativas actuales. Madrid, España: Alianza Editorial.
- Palva, S., y Palva, J. M. (2012). Discovering oscillatory interaction networks with M/EEG: Challenges and breakthroughs. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(4), 219-230. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.02.004>
- Pardo, A. (2004). El genoma humano. Límites y perspectivas en el avance de la medicina. *Archivos de Bronconeumología*, 40(3), 133-138. [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(04\)75488-5](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(04)75488-5)
- Parikshak, N. N., Luo, R., Zhang, A., Won, H., Lowe, J. K., Chandran, V., ... Geschwind, D. H. (2013). Integrative Functional Genomic Analyses Implicate Specific Molecular Pathways and Circuits in Autism. *Cell*, 155(5), 1008-1021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.031>
- Patnala, R., Clements, J., y Batra, J. (2013). Candidate gene association studies: A comprehensive guide to useful in silico tools. *BMC Genetics*, 14(1), 39. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-14-39>

- Pedreira, J. L., y González, J. (2017). Trastornos generalizados del desarrollo. Evaluación diagnóstica e intervención para pediatras de Atención Primaria con criterios de evidencia científica. *Pediatría Atención Primaria*, 19(74), e93-e102. Recuperado de <http://scielo.isciii.es/pdf/pap/v19n74/1139-7632-pap-19-74-00e93.pdf>
- Peiker, I., David, N., Schneider, T. R., Nolte, G., Schöttle, D., y Engel, A. K. (2015). Perceptual integration deficits in autism spectrum disorders are associated with reduced interhemispheric gamma-band coherence. *Journal of Neuroscience*, 35(50), 16352–16361. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1442-15.2015>
- Pellicano, E., y Burr, D. (2012). When the world becomes ‘too real’: A Bayesian explanation of autistic perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(10), 504-510. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.08.009>
- Pellicano, E., Maybery, M., Durkin, K., y Maley, A. (2006). Multiple cognitive capabilities/deficits in children with an autism spectrum disorder: “Weak” central coherence and its relationship to theory of mind and executive control. *Development and Psychopathology*, 18(01). <https://doi.org/10.1017/S0954579406060056>
- Pennington, B. F., y Ozonoff, S. (1996). Executive Functions and Developmental Psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37(1), 51-87. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1996.tb01380.x>
- Pereda, E., Quiroga, R. Q., y Bhattacharya, J. (2005). Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Progress in Neurobiology*, 77(1-2), 1-37. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.10.003>
- Pérez-Velázquez, J. L., y Galán, R. F. (2013). Information gain in the brain’s resting state: A new perspective on autism. *Frontiers in Neuroinformatics*, 7, 37. <https://doi.org/10.3389/fninf.2013.00037>
- Pérez-Velázquez, J. L., Barcelo, F., Hung, Y., Leshchenko, Y., Nenadovic, V., Belkas, J., ... García-Domínguez, L. (2009). Decreased brain coordinated activity in autism spectrum disorders during executive tasks: Reduced long-range synchronization in the fronto-parietal networks. *International Journal of Psychophysiology*, 73(3), 341-349. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2009.05.009>
- Pesaran, B., Pezaris, J. S., Sahani, M., Mitra, P. P., y Andersen, R. A. (2002). Temporal structure in neuronal activity during working memory in macaque parietal cortex. *Nature Neuroscience*, 5(8), 805-811. <https://doi.org/10.1038/nn890>
- Peters, J. M., Taquet, M., Vega, C., Jeste, S. S., Fernández, I. S., Tan, J., ... Warfield, S. K. (2013). Brain functional networks in syndromic and non-syndromic autism: A graph theoretical study of EEG connectivity. *BMC Medicine*, 11(1), 54. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-54>

- Pfurtscheller, G., Pregenzer, M., y Neuper, C. (1994). Visualization of sensorimotor areas involved in preparation for hand movement based on classification of μ and central β rhythms in single EEG trials in man. *Neuroscience Letters*, 181(1-2), 43-46. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90556-8](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90556-8)
- Phillips, C. G., Zeki, S., y Barlow, H. B. (1984). LOCALIZATION OF FUNCTION IN THE CEREBRAL CORTEX: PAST, PRESENT AND FUTURE. *Brain*, 107(1), 328-361. <https://doi.org/10.1093/brain/107.1.328>
- Picci, G., Gotts, S. J., y Scherf, K. S. (2016). A theoretical rut: Revisiting and critically evaluating the generalized under/over-connectivity hypothesis of autism. *Developmental Science*, 19(4), 524-549. <https://doi.org/10.1111/desc.12467>
- Pikovsky, A., Rosenblum, M., Kurths, J., y Hilborn, R. C. (2002). *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Science*. *American Journal of Physics*, 70(6), 655-655. <https://doi.org/10.1119/1.1475332>
- Pinto, D., Delaby, E., Merico, D., Barbosa, M., Merikangas, A., Klei, L., ... Scherer, S. W. (2014). Convergence of Genes and Cellular Pathways Dysregulated in Autism Spectrum Disorders. *The American Journal of Human Genetics*, 94(5), 677-694. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.03.018>
- Pollonini, L., Patidar, U., Situ, N., Rezaie, R., Papanicolaou, A. C., y Zouridakis, G. (2010). Functional connectivity networks in the autistic and healthy brain assessed using Granger causality. *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 1730-1733. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5626702>
- Power, J. D., Fair, D. A., Schlaggar, B. L., y Petersen, S. E. (2010). The Development of Human Functional Brain Networks. *Neuron*, 67(5), 735-748. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.08.017>
- Premack, D., y Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 1(4), 515-526. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00076512>
- Proal, E., Alvarez-Segura, M., de la Iglesia-Vayá, M., Martí-Bonmatí, L., Castellanos, F. X., y Spanish Resting State Network (2011). Actividad funcional cerebral en estado de reposo: REDES EN CONEXIÓN. *Revista De Neurología*, 52 Suppl 1, S3-10.
- Radulescu, E., Minati, L., Ganeshan, B., Harrison, N. A., Gray, M. A., Beacher, F. D. C., ... Critchley, H. D. (2013). Abnormalities in fronto-striatal connectivity within language networks relate to differences in grey-matter heterogeneity in Asperger syndrome. *NeuroImage: Clinical*, 2(1), 716-726. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.05.010>

- Raichle, M. E. (2015). The Brain's Default Mode Network. *Annual Review of Neuroscience*, 38(1), 433-447. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., y Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676-682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Rahko, J. S., Paakki, J.-J., Starck, T. H., Nikkinen, J., Pauls, D. L., Kätsyri, J. V., ... Kiviniemi, V. (2012). Valence Scaling of Dynamic Facial Expressions is Altered in High-Functioning Subjects with Autism Spectrum Disorders: An fMRI Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(6), 1011-1024. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1332-8>
- Ray, S., Miller, M., Karalunas, S., Robertson, C., Grayson, D. S., Cary, R. P., ... Fair, D. A. (2014). Structural and functional connectivity of the human brain in autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: A rich club-organization study: Rich-club organization in ADHD and ASD. *Human Brain Mapping*, 35(12), 6032-6048. <https://doi.org/10.1002/hbm.22603>
- Raz, R., Roberts, A. L., Lyall, K., Hart, J. E., Just, A. C., Laden, F., y Weisskopf, M. G. (2015). Autism Spectrum Disorder and Particulate Matter Air Pollution before, during, and after Pregnancy: A Nested Case-Control Analysis within the Nurses' Health Study II Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 123(3), 264-270. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408133>
- Redcay, E., Moran, J. M., Mavros, P. L., Tager-Flusberg, H., Gabrieli, J. D. E., y Whitfield-Gabrieli, S. (2013). Intrinsic functional network organization in high-functioning adolescents with autism spectrum disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 573. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00573>
- Reichenberg, A., Gross, R., Weiser, M., Bresnahan, M., Silverman, J., Harlap, S., ... Susser, E. (2006). Advancing Paternal Age and Autism. *Archives of General Psychiatry*, 63(9), 1026. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.9.1026>
- Reichow, B. (2012). Overview of Meta-Analyses on Early Intensive Behavioral Intervention for Young Children with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(4), 512-520. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1218-9>
- Rett, A. (1966). Über ein Eigenartiges hirnatrophisches Syndrome bei Hyperammonämie in Kindsalter. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 116, 723-726. Recuperado de <https://ci.nii.ac.jp/naid/10011564672/>
- Ribary, U., Ioannides, A. A., Singh, K. D., Hasson, R., Bolton, J. P., Lado, F., ... Llinas, R. (1991). Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40-Hz

oscillations in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(24), 11037-11041. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.24.11037>

Richards, C., Jones, C., Groves, L., Moss, J., y Oliver, C. (2015). Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 2(10), 909-916. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00376-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00376-4)

Righi, G., Tierney, A. L., Tager-Flusberg, H., y Nelson, C. A. (2014). Functional Connectivity in the First Year of Life in Infants at Risk for Autism Spectrum Disorder: An EEG Study. *PLoS ONE*, 9(8), e105176. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105176>

Rimland, B. (1964). *Infantile autism: The syndrome and its implications for a neural theory of behavior*. Englewood Cliffs NJ: Prentice-Hall.

Risch, N., Hoffmann, T. J., Anderson, M., Croen, L. A., Grether, J. K., y Windham, G. C. (2014). Familial Recurrence of Autism Spectrum Disorder: Evaluating Genetic and Environmental Contributions. *American Journal of Psychiatry*, 171(11), 1206-1213. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13101359>

Rodríguez-Rojo, I. C., Cuesta, P., López, M. E., de Frutos-Lucas, J., Bruña, R., Pereda, E., ... Maestú, F. (2018). BDNF Val66Met Polymorphism and Gamma Band Disruption in Resting State Brain Functional Connectivity: A Magnetoencephalography Study in Cognitively Intact Older Females. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 684. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00684>

Rojas, D. C., y Wilson, L. B. (2014). γ -band abnormalities as markers of autism spectrum disorders. *Biomarkers in Medicine*, 8(3), 353-368. <https://doi.org/10.2217/bmm.14.15>

Ronald, A., y Hoekstra, R. A. (2011). Autism spectrum disorders and autistic traits: A decade of new twin studies. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 156(3), 255-274. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31159>

Rosen, B. N., Lee, B. K., Lee, N. L., Yang, Y., y Burstyn, I. (2015). Maternal Smoking and Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(6), 1689-1698. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2327-z>

Rosenberg, R. E., Law, J. K., Yenokyan, G., McGready, J., Kaufmann, W. E., y Law, P. A. (2009). Characteristics and Concordance of Autism Spectrum Disorders Among 277 Twin Pairs. *Archives of Pediatrics y Adolescent Medicine*, 163(10), 907. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.98>

- Rosenblum, M. G., Pikovsky, A. S., y Kurths, J. (1996). Phase Synchronization of Chaotic Oscillators. *Physical Review Letters*, 76(11), 1804-1807. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.76.1804>
- Rossignol, D. A., Genuis, S. J., y Frye, R. E. (2014). Environmental toxicants and autism spectrum disorders: A systematic review. *Translational Psychiatry*, 4(2), e360-e360. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.4>
- Roux, F., y Uhlhaas, P. J. (2014). Working memory and neural oscillations: Alpha–gamma versus theta–gamma codes for distinct WM information? *Trends in Cognitive Sciences*, 18(1), 16-25. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.10.010>
- Rubenstein, J. L. R., y Merzenich, M. M. (2003). Model of autism: Increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems: Model of autism. *Genes, Brain and Behavior*, 2(5), 255-267. <https://doi.org/10.1034/j.1601-183X.2003.00037.x>
- Rubinov, M., y Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059-1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Rudie, J. D., Brown, J. A., Beck-Pancer, D., Hernandez, L. M., Dennis, E. L., Thompson, P. M., ... Dapretto, M. (2013). Altered functional and structural brain network organization in autism. *NeuroImage: Clinical*, 2, 79-94. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.11.006>
- Rudie, J. D., Hernandez, L. M., Brown, J. A., Beck-Pancer, D., Colich, N. L., Gorrindo, P., ... Dapretto, M. (2012a). Autism-Associated Promoter Variant in MET Impacts Functional and Structural Brain Networks. *Neuron*, 75(5), 904-915. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.07.010>
- Rudie, J. D., Shehzad, Z., Hernandez, L. M., Colich, N. L., Bookheimer, S. Y., Iacoboni, M., y Dapretto, M. (2012b). Reduced functional integration and segregation of distributed neural systems underlying social and emotional information processing in Autism spectrum disorders. *Cerebral Cortex*, 22(5), 1025–1037. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr171>
- Rutter, M. (1972). Childhood schizophrenia reconsidered. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 2(3), 315-337. <https://doi.org/10.1007/BF01537622>
- Rutter, M., Bailey, A., Bolton, P., y Couteur, A. (1994). Autism and Known Medical Conditions: Myth and Substance. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35(2), 311-322. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1994.tb01164.x>
- Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C. M., y Reichenberg, A. (2014). The Familial Risk of Autism. *JAMA*, 311(17), 1770. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4144>

- Sauseng, P., y Klimesch, W. (2008). What does phase information of oscillatory brain activity tell us about cognitive processes? *Neuroscience y Biobehavioral Reviews*, 32(5), 1001-1013. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.03.014>
- Saxe, R. (2006). Uniquely human social cognition. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(2), 235-239. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.03.001>
- Saxe, R. (2010). The right temporo-parietal junction: a specific brain region for thinking about thoughts. En A. Leslie, y T. German (Eds.), *Handbook of Theory of Mind* (pp. 1-35). Hove: Psychology Press.
- Saxe, R., y Kanwisher, N. (2003). People thinking about thinking people: The role of the temporo-parietal junction in “theory of mind”. *NeuroImage*, 19(4), 1835-1842. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00230-1](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00230-1)
- Schaaf, C. P., y Zoghbi, H. Y. (2011). Solving the Autism Puzzle a Few Pieces at a Time. *Neuron*, 70(5), 806-808. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.025>
- Schilbach, L., Eickhoff, S. B., Rotarska-Jagiela, A., Fink, G. R., y Vogeley, K. (2008). Minds at rest? Social cognition as the default mode of cognizing and its putative relationship to the “default system” of the brain. *Consciousness and Cognition*, 17(2), 457-467. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2008.03.013>
- Schipul, S. E., Williams, D. L., Keller, T. A., Minshew, N. J., y Just, M. A. (2012). Distinctive neural processes during learning in autism. *Cerebral Cortex*, 22(4), 937–950. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr162>
- Schmidt, R. J., Hansen, R. L., Hartiala, J., Allayee, H., Schmidt, L. C., Tancredi, D. J., ... Hertz-Picciotto, I. (2011). Prenatal Vitamins, One-carbon Metabolism Gene Variants, and Risk for Autism: *Epidemiology*, 22(4), 476-485. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31821d0e30>
- Schmidt, R. J., Tancredi, D. J., Ozonoff, S., Hansen, R. L., Hartiala, J., Allayee, H., ... Hertz-Picciotto, I. (2012). Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96(1), 80-89. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.004416>
- Schnitzler, A., y Gross, J. (2005). Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(4), 285-296. <https://doi.org/10.1038/nrn1650>
- Schultz, R. T. (2005). Developmental deficits in social perception in autism: The role of the amygdala and fusiform face area. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23(2-3), 125-141. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2004.12.012>

- Seghier, M. L. (2013). The Angular Gyrus: Multiple Functions and Multiple Subdivisions. *The Neuroscientist*, 19(1), 43-61. <https://doi.org/10.1177/1073858412440596>
- Shah, A., y Frith, U. (1983). AN ISLET OF ABILITY IN AUTISTIC CHILDREN: A RESEARCH NOTE. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 24(4), 613-620. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1983.tb00137.x>
- Sharda, M., Midha, R., Malik, S., Mukerji, S., y Singh, N. C. (2014). Fronto-Temporal connectivity is preserved during sung but not spoken word listening, across the autism spectrum. *Autism Research*, 8(2), 174-186. <https://doi.org/10.1002/aur.1437>
- Sheikhani, A., Behnam, H., Mohammadi, M. R., Noroozian, M., y Mohammadi, M. (2012). Detection of Abnormalities for Diagnosing of Children with Autism Disorders Using of Quantitative Electroencephalography Analysis. *Journal of Medical Systems*, 36(2), 957-963. <https://doi.org/10.1007/s10916-010-9560-6>
- Sheikhani, A., Behnam, H., Noroozian, M., Mohammadi, M. R., y Mohammadi, M. (2009). Abnormalities of quantitative electroencephalography in children with Asperger disorder in various conditions. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 3(2), 538-546. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2008.11.002>
- Shelton, J. F., Tancredi, D. J., y Hertz-Picciotto, I. (2010). Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk. *Autism Research*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/aur.116>
- Shih, P., Shen, M., Öttl, B., Keehn, B., Gaffrey, M. S., y Müller, R. A. (2010). Atypical network connectivity for imitation in autism spectrum disorder. *Neuropsychologia*, 48(10), 2931-2939. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.05.035>
- Shukla, D. K., Keehn, B., y Müller, R. A. (2010). Regional homogeneity of fMRI time series in autism spectrum disorders. *Neuroscience Letters*, 476(1), 46-51. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.03.080>
- Siegel, M., Donner, T. H., y Engel, A. K. (2012). Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(2), 121-134. <https://doi.org/10.1038/nrn3137>
- Siegel, M., Engel, A. K., y Donner, T. H. (2011). Cortical Network Dynamics of Perceptual Decision-Making in the Human Brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00021>
- Silverman, J. L., Yang, M., Lord, C., y Crawley, J. N. (2010). Behavioural phenotyping assays for mouse models of autism. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(7), 490-502. <https://doi.org/10.1038/nrn2851>

- Simmons, D. R., Robertson, A. E., McKay, L. S., Toal, E., McAleer, P., y Pollick, F. E. (2009). Vision in autism spectrum disorders. *Vision Research*, 49(22), 2705-2739. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2009.08.005>
- Singer, H. S., Morris, C., Gause, C., Pollard, M., Zimmerman, A. W., y Pletnikov, M. (2009). Prenatal exposure to antibodies from mothers of children with autism produces neurobehavioral alterations: A pregnant dam mouse model. *Journal of Neuroimmunology*, 211(1-2), 39-48. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2009.03.011>
- Singer, W. (1999). Neuronal Synchrony: A Versatile Code for the Definition of Relations? *Neuron*, 24(1), 49-65. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80821-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80821-1)
- Smit, D. J. A., Boersma, M., Schnack, H. G., Micheloyannis, S., Boomsma, D. I., Hulshoff Pol, H. E., ... de Geus, E. J. C. (2012). The Brain Matures with Stronger Functional Connectivity and Decreased Randomness of Its Network. *PLoS ONE*, 7(5), e36896. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036896>
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., ... Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(31), 13040-13045. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106>
- Sohal, V. S., Zhang, F., Yizhar, O., y Deisseroth, K. (2009). Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature*, 459(7247), 698-702. <https://doi.org/10.1038/nature07991>
- Solomon, M., Ozonoff, S. J., Ursu, S., Ravizza, S., Cummings, N., Ly, S., y Carter, C. S. (2009). The neural substrates of cognitive control deficits in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia*, 47(12), 2515-2526. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.04.019>
- Sourty, M., Thoraval, L., Roquet, D., Armspach, J.-P., Foucher, J., y Blanc, F. (2016). Identifying Dynamic Functional Connectivity Changes in Dementia with Lewy Bodies Based on Product Hidden Markov Models. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fncom.2016.00060>
- Spencer, M. D., Chura, L. R., Holt, R. J., Suckling, J., Calder, A. J., Bullmore, E. T., y Baron-Cohen, S. (2012). Failure to deactivate the default mode network indicates a possible endophenotype of autism. *Molecular Autism*, 3(1), 15. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-3-15>
- Spitzer, R. L., y Siegel, B. (1990). The DSM-III-R Field Trial of Pervasive Developmental Disorders. *Journal of the American Academy of Child y Adolescent Psychiatry*, 29(6), 855-862. <https://doi.org/10.1097/00004583-199011000-00003>

- Sponheim, E., y Skjeldal, O. (1998). Autism and related disorders: epidemiological findings in a Norwegian study using ICD-10 diagnostic criteria. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28(3), 217-227. <https://doi.org/10.1023/A:1026017405150>
- Sporns, O. (2011). The Non-Random Brain: Efficiency, Economy, and Complex Dynamics. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 5. <https://doi.org/10.3389/fncom.2011.00005>
- Sporns, O., y Zwi, J. D. (2004). The Small World of the Cerebral Cortex. *Neuroinformatics*, 2(2), 145-162. <https://doi.org/10.1385/NI:2:2:145>
- Spreng, R. N., y Grady, C. L. (2010). Patterns of Brain Activity Supporting Autobiographical Memory, Propection, and Theory of Mind, and Their Relationship to the Default Mode Network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6), 1112-1123. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21282>
- Spreng, R. N., Mar, R. A., y Kim, A. S. N. (2009). The Common Neural Basis of Autobiographical Memory, Propection, Navigation, Theory of Mind, and the Default Mode: A Quantitative Meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(3), 489-510. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.21029>
- Spreng, R.N., y Andrews-Hanna, J. R. (2015). The Default Network and Social Cognition. En *Brain Mapping* (pp. 165-169). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00173-1>
- Stam, C. J. (2014). Modern network science of neurological disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(10), 683-695. <https://doi.org/10.1038/nrn3801>
- Stam, C. J., de Haan, W., Daffertshofer, A., Jones, B. F., Manshanden, I., van Cappellen van Walsum, A. M., ... Scheltens, P. (2009). Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain*, 132(1), 213-224. <https://doi.org/10.1093/brain/awn262>
- Steffenburg, S., Gillberg, C., Hellgren, L., Andersson, L., Gillberg, I. C., Jakobsson, G., y Bohman, M. (1989). A Twin Study of Autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 30(3), 405-416. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1989.tb00254.x>
- Stevens, S. A., Nash, K., Koren, G., y Rovet, J. (2013). Autism characteristics in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Child Neuropsychology*, 19(6), 579-587. <https://doi.org/10.1080/09297049.2012.727791>
- Strauss, K. A., Puffenberger, E. G., Huentelman, M. J., Gottlieb, S., Dobrin, S. E., Parod, J. M., ... Morton, D. H. (2006). Recessive Symptomatic Focal Epilepsy and Mutant Contactin-Associated Protein-like 2. *New England Journal of Medicine*, 354(13), 1370-1377. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052773>

- Strömmland, K., Nordin, V., Miller, M., Akerström, B., y Gillberg, C. (2008). AUTISM IN THALIDOMIDE EMBRYOPATHY: A POPULATION STUDY. *Developmental Medicine y Child Neurology*, 36(4), 351-356. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1994.tb11856.x>
- Su, X., Yuan, W., Chen, J., Miao, M., Olsen, J., Pedersen, L. H., ... Li, J. (2017). Prenatal exposure to β 2-adrenoreceptor agonists and the risk of autism spectrum disorders in offspring: B2-adrenoreceptor agonists and autism. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 26(7), 812-818. <https://doi.org/10.1002/pds.4214>
- Sucksmith, E., Roth, I., y Hoekstra, R. A. (2011). Autistic Traits Below the Clinical Threshold: Re-examining the Broader Autism Phenotype in the 21st Century. *Neuropsychology Review*, 21(4), 360-389. <https://doi.org/10.1007/s11065-011-9183-9>
- Sundberg, M., y Sahin, M. (2015). Cerebellar Development and Autism Spectrum Disorder in Tuberous Sclerosis Complex. *Journal of Child Neurology*, 30(14), 1954-1962. <https://doi.org/10.1177/0883073815600870>
- Surén, P., Roth, C., Bresnahan, M., Haugen, M., Hornig, M., Hirtz, D., ... Stoltenberg, C. (2013). Association Between Maternal Use of Folic Acid Supplements and Risk of Autism Spectrum Disorders in Children. *JAMA*, 309(6), 570. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.155925>
- Swisher, C. N., y Swisher, L. (1975). Letter: Congenital rubella and autistic behavior. *The New England Journal of Medicine*, 293(4), 198. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1134536>
- Takahashi, T., Yamanishi, T., Nobukawa, S., Kasakawa, S., Yoshimura, Y., Hiraishi, H., ... Kikuchi, M. (2017). Band-specific atypical functional connectivity pattern in childhood autism spectrum disorder. *Clinical Neurophysiology*, 128(8), 1457-1465. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.05.010>
- Tallon-Baudry, C. (2004). Oscillatory Synchrony in the Monkey Temporal Lobe Correlates with Performance in a Visual Short-term Memory Task. *Cerebral Cortex*, 14(7), 713-720. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh031>
- Tammimies, K., Marshall, C. R., Walker, S., Kaur, G., Thiruvahindrapuram, B., Lionel, A. C., ... Fernandez, B. A. (2015). Molecular Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis and Whole-Exome Sequencing in Children With Autism Spectrum Disorder. *JAMA*, 314(9), 895. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10078>
- Taulu, S., y Simola, J. (2006). Spatiotemporal signal space separation method for rejecting nearby interference in MEG measurements. *Physics in Medicine and Biology*, 51(7), 1759-1768. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/7/008>

- Teunisse, J.-P., Cools, A. R., van Spaendonck, K. P. M., Aerts, F. H. T. M., y Berger, H. J. C. (2001). Cognitive Styles in High-Functioning Adolescents with Autistic Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(1), 55-66. <https://doi.org/10.1023/A:1005613730126>
- Tewarie, P., Steenwijk, M. D., Brookes, M. J., Uitdehaag, B. M. J., Geurts, J. J. G., Stam, C. J., y Schoonheim, M. M. (2018). Explaining the heterogeneity of functional connectivity findings in multiple sclerosis: An empirically informed modeling study. *Human Brain Mapping*, 39(6), 2541-2548. <https://doi.org/10.1002/hbm.24020>
- The Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium. (2017). Meta-analysis of GWAS of over 16,000 individuals with autism spectrum disorder highlights a novel locus at 10q24.32 and a significant overlap with schizophrenia. *Molecular Autism*, 8(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0137-9>
- The Editors of The Lancet. (2010). Retraction—Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet*, 375(9713), 445. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60175-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60175-4)
- Tick, B., Bolton, P., Happé, F., Rutter, M., y Rijsdijk, F. (2016). Heritability of autism spectrum disorders: A meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(5), 585-595. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12499>
- Tijms, B. M., Wink, A. M., de Haan, W., van der Flier, W. M., Stam, C. J., Scheltens, P., y Barkhof, F. (2013). Alzheimer's disease: Connecting findings from graph theoretical studies of brain networks. *Neurobiology of Aging*, 34(8), 2023-2036. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.020>
- Tomchek, S. D., y Dunn, W. (2007). Sensory Processing in Children With and Without Autism: A Comparative Study Using the Short Sensory Profile. *American Journal of Occupational Therapy*, 61(2), 190-200. <https://doi.org/10.5014/ajot.61.2.190>
- Traynor, J. M., Doyle-Thomas, K. A. R., Hanford, L. C., Foster, N. E., Tryfon, A., Hyde, K. L., ... Hall, G. B. C. (2018). Indices of repetitive behaviour are correlated with patterns of intrinsic functional connectivity in youth with autism spectrum disorder. *Brain Research*, 1685, 79-90. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.02.009>
- Treffert, D. A. (1970). Epidemiology of Infantile Autism. *Archives of General Psychiatry*, 22(5), 431. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1970.01740290047006>
- Tsiaras, V., Simos, P. G., Rezaie, R., Sheth, B. R., Garyfallidis, E., Castillo, E. M., y Papanicolaou, A. C. (2011). Extracting biomarkers of autism from MEG resting-state functional connectivity networks. *Computers in Biology and Medicine*, 41(12), 1166-1177. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2011.04.004>

- Turner, K. C., Frost, L., Linsenbardt, D., McIlroy, J. R., y Müller, R. A. (2006). Atypically diffuse functional connectivity between caudate nuclei and cerebral cortex in autism. *Behavioral and Brain Functions*, 2. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-2-34>
- Turner, M. (1999). Annotation: Repetitive Behaviour in Autism: A Review of Psychological Research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40(6), 839-849. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00502>
- Tyszka, J. M., Kennedy, D. P., Paul, L. K., y Adolphs, R. (2014). Largely typical patterns of resting-state functional connectivity in high-functioning adults with autism. *Cerebral Cortex*, 24(7), 1894–1905. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht040>
- Uddin, L. Q., Supekar, K., Amin, H., Rykhlevskaia, E., Nguyen, D. A., Greicius, M. D., y Menon, V. (2010). Dissociable Connectivity within Human Angular Gyrus and Intraparietal Sulcus: Evidence from Functional and Structural Connectivity. *Cerebral Cortex*, 20(11), 2636-2646. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq011>
- Uddin, L. Q., Supekar, K., Lynch, C. J., Khouzam, A., Phillips, J., Feinstein, C., ... Menon, V. (2013). Salience Network–Based Classification and Prediction of Symptom Severity in Children With Autism. *JAMA Psychiatry*, 70(8), 869. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.104>
- Uhlhaas, P. J., y Singer, W. (2006). Neural Synchrony in Brain Disorders: Relevance for Cognitive Dysfunctions and Pathophysiology. *Neuron*, 52(1), 155-168. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.020>
- Uhlhaas, P.J., Pipa, G., Lima, B., Melloni, L., Neuenschwander, S., Nikolić, D., y Singer, W. (2009). Neural synchrony in cortical networks: History, concept and current status. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 3, 17. <https://doi.org/10.3389/neuro.07.017.2009>
- Uhlhaas, P. J., Roux, F., Rodriguez, E., Rotarska-Jagiela, A., y Singer, W. (2010). Neural synchrony and the development of cortical networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(2), 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.12.002>
- Urbain, C., Vogan, V. M., Ye, A. X., Pang, E. W., Doesburg, S. M., y Taylor, M. J. (2016). Desynchronization of fronto-temporal networks during working memory processing in autism. *Human Brain Mapping*, 37(1), 153–164. <https://doi.org/10.1002/hbm.23021>
- van Dellen, E., Hillebrand, A., Douw, L., Heimans, J. J., Reijneveld, J. C., y Stam, C. J. (2013). Local polymorphic delta activity in cortical lesions causes global decreases in functional connectivity. *NeuroImage*, 83, 524-532. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.009>

- van den Heuvel, M. P., y Sporns, O. (2011). Rich-Club Organization of the Human Connectome. *Journal of Neuroscience*, 31(44), 15775-15786. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3539-11.2011>
- van den Heuvel, M. P., y Sporns, O. (2013a). An Anatomical Substrate for Integration among Functional Networks in Human Cortex. *Journal of Neuroscience*, 33(36), 14489-14500. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2128-13.2013>
- van den Heuvel, M. P., y Sporns, O. (2013b). Network hubs in the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(12), 683-696. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.012>
- van den Heuvel, M. P., Mandl, R. C. W., Stam, C. J., Kahn, R. S., y Hulshoff Pol, H. E. (2010). Aberrant Frontal and Temporal Complex Network Structure in Schizophrenia: A Graph Theoretical Analysis. *Journal of Neuroscience*, 30(47), 15915-15926. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2874-10.2010>
- van den Heuvel, M. P., Stam, C. J., Kahn, R. S., y Hulshoff Pol, H. E. (2009). Efficiency of Functional Brain Networks and Intellectual Performance. *Journal of Neuroscience*, 29(23), 7619-7624. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1443-09.2009>
- van den Heuvel, M. P., van Soelen, I. L. C., Stam, C. J., Kahn, R. S., Boomsma, D. I., y Hulshoff Pol, H. E. (2013). Genetic control of functional brain network efficiency in children. *European Neuropsychopharmacology*, 23(1), 19-23. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.06.007>
- Van Veen, B. D., Van Drongelen, W., Yuchtman, M., y Suzuki, A. (1997). Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44(9), 867-880. <https://doi.org/10.1109/10.623056>
- Varela, F., Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., y Martinerie, J. (2001). The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(4), 229-239. <https://doi.org/10.1038/35067550>
- Vasa, R. A., Mostofsky, S. H., y Ewen, J. B. (2016). The Disrupted Connectivity Hypothesis of Autism Spectrum Disorders: Time for the Next Phase in Research. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 1(3), 245-252. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.02.003>
- Veiby, G., Daltveit, A. K., Schjølberg, S., Stoltenberg, C., Øyen, A.-S., Vollset, S. E., ... Gilhus, N. E. (2013). Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: A prospective population-based study. *Epilepsia*, 54(8), 1462-1472. <https://doi.org/10.1111/epi.12226>
- Villalobos, M. E., Mizuno, A., Dahl, B. C., Kemmotsu, N., y Müller, R.-A. (2005). Reduced functional connectivity between V1 and inferior frontal cortex associated

- with visuomotor performance in autism. *NeuroImage*, 25(3), 916-925.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.022>
- Vinkhuyzen, A. A. E., Eyles, D. W., Burne, T. H. J., Blanken, L. M. E., Kruithof, C. J., Verhulst, F., ... McGrath, J. J. (2017). Gestational vitamin D deficiency and autism spectrum disorder. *BJPsych Open*, 3(2), 85-90.
<https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.116.004077>
- Visser, M. E., Cohen, M., y Geurts, H. M. (2012). Brain connectivity and high functioning autism: A promising path of research that needs refined models, methodological convergence, and stronger behavioral links. *Neuroscience y Biobehavioral Reviews*, 36(1), 604-625.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.09.003>
- Volk, H. E., Lurmann, F., Penfold, B., Hertz-Picciotto, I., y McConnell, R. (2013). Traffic-Related Air Pollution, Particulate Matter, and Autism. *JAMA Psychiatry*, 70(1), 71. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.266>
- Volkmar, F. R. (1998). Categorical Approaches to the Diagnosis of Autism: An Overview of DSM-IV and ICD-10. *Autism*, 2(1), 45-59.
<https://doi.org/10.1177/1362361398021005>
- Volkmar, F. R., y McPartland, J. C. (2014). From Kanner to DSM-5: Autism as an Evolving Diagnostic Concept. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10(1), 193-212. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153710>
- Volkmar, F. R., y Reichow, B. (2013). Autism in DSM-5: Progress and challenges. *Molecular Autism*, 4(1), 13. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-13>
- Volkmar, F. R., Klin, A., Siegel, B., Szatmari, P., Lord, C., Campbell, M., ... Towbin, K. (1994). Field Trial for Autistic Disorder in DSM-FV. *American Journal of Psychiatry*, 151(9), 1361-1367. Recuperado de <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0027998520&partnerID=tZOtx3y1>.
- Volman, V., Behrens, M. M., y Sejnowski, T. J. (2011). Downregulation of Parvalbumin at Cortical GABA Synapses Reduces Network Gamma Oscillatory Activity. *Journal of Neuroscience*, 31(49), 18137-18148.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3041-11.2011>
- von dem Hagen, E. A. H., Stoyanova, R. S., Baron-Cohen, S., y Calder, A. J. (2013). Reduced functional connectivity within and between 'social' resting state networks in autism spectrum conditions. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8(6), 694-701. <https://doi.org/10.1093/scan/nss053>
- Wakefield, A., Murch, S., Anthony, A., Linnell, J., Casson, D., Malik, M., ... Walker-Smith, J. (1998). RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific

- colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet*, 351(9103), 637-641. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)11096-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11096-0)
- Wang, H. E., Bénar, C. G., Quilichini, P. P., Friston, K. J., Jirsa, V. K., y Bernard, C. (2014). A systematic framework for functional connectivity measures. *Frontiers in Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00405>
- Wang, X.-J. (2008). Decision Making in Recurrent Neuronal Circuits. *Neuron*, 60(2), 215-234. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.09.034>
- Wang, X.-J. (2010). Neurophysiological and Computational Principles of Cortical Rhythms in Cognition. *Physiological Reviews*, 90(3), 1195-1268. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2008>
- Warrier, V., y Baron-Cohen, S. (2001). The Genetics of Autism. En John Wiley y Sons, Ltd (Ed.), *ELS* (pp. 1-9). <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0021455.pub2>
- Warrier, V., Chee, V., Smith, P., Chakrabarti, B., y Baron-Cohen, S. (2015). A comprehensive meta-analysis of common genetic variants in autism spectrum conditions. *Molecular Autism*, 6(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s13229-015-0041-0>
- Washington, S. D., Gordon, E. M., Brar, J., Warburton, S., Sawyer, A. T., Wolfe, A., ... VanMeter, J. W. (2014). Dysmaturation of the default mode network in autism. *Human Brain Mapping*, 35(4), 1284–1296. <https://doi.org/10.1002/hbm.22252>
- Wass, S. (2011). Distortions and disconnections: Disrupted brain connectivity in autism. *Brain and Cognition*, 75(1), 18-28. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2010.10.005>
- Watts, D. J., y Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Nature*, 393(6684), 440-442. <https://doi.org/10.1038/30918>
- Wechsler, D. (2003). Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition (WISC-IV). San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Weisberg, J., Milleville, S. C., Kenworthy, L., Wallace, G. L., Gotts, S. J., Beauchamp, M. S., y Martin, A. (2014). Social perception in autism spectrum disorders: Impaired category selectivity for dynamic but not static images in ventral temporal cortex. *Cerebral Cortex*, 24(1), 37–48. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs276>
- Welchew, D. E., Ashwin, C., Berkouk, K., Salvador, R., Suckling, J., Baron-Cohen, S., y Bullmore, E. (2005). Functional disconnectivity of the medial temporal lobe in Asperger’s syndrome. *Biological Psychiatry*, 57(9), 991–998. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.028>
- Weng, S.-J., Wiggins, J. L., Peltier, S. J., Carrasco, M., Risi, S., Lord, C., y Monk, C. S. (2010). Alterations of resting state functional connectivity in the default network in

- adolescents with autism spectrum disorders. *Brain Research*, 1313, 202-214. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.11.057>
- Werling, D. M., Lowe, J. K., Luo, R., Cantor, R. M., y Geschwind, D. H. (2014). Replication of linkage at chromosome 20p13 and identification of suggestive sex-differential risk loci for autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, 5(1), 13. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-5-13>
- Wernicke, C. (1974). *Der aphasische Symptomenkomplex*. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-65950-8>
- Whitfield-Gabrieli, S., y Ford, J. M. (2012). Default Mode Network Activity and Connectivity in Psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8(1), 49–76. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-143049>
- Wiener, N. (1956). The theory of prediction. En *Modern Mathematics for the Engineer* (pp. 165-190). New York: McGraw-Hill.
- Wiens, D., y DeSoto, M. (2017). Is High Folic Acid Intake a Risk Factor for Autism? A Review. *Brain Sciences*, 7(12), 149. <https://doi.org/10.3390/brainsci7110149>
- Wiggins, J. L., Peltier, S. J., Ashinoff, S., Weng, S. J., Carrasco, M., Welsh, R. C., ... Monk, C. S. (2011). Using a self-organizing map algorithm to detect age-related changes in functional connectivity during rest in autism spectrum disorders. *Brain Research*, 1380, 187–197. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.102>
- Williams, D. L., Cherkassky, V. L., Mason, R. A., Keller, T. A., Minshew, N. J., y Just, M. A. (2013). Brain function differences in language processing in children and adults with autism. *Autism Research*, 6(4), 288–302. <https://doi.org/10.1002/aur.1291>
- Willsey, A. J., Sanders, S. J., Li, M., Dong, S., Tebbenkamp, A. T., Muhle, R. A., ... State, M. W. (2013). Coexpression Networks Implicate Human Midfetal Deep Cortical Projection Neurons in the Pathogenesis of Autism. *Cell*, 155(5), 997–1007. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.020>
- Wilson, T. W., Franzen, J. D., Heinrichs-Graham, E., White, M. L., Knott, N. L., y Wetzel, M. W. (2013). Broadband neurophysiological abnormalities in the medial prefrontal region of the default-mode network in adults with ADHD. *Human Brain Mapping*, 34(3), 566-574. <https://doi.org/10.1002/hbm.21459>
- Wing, L. (1981). Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychological Medicine*, 11(1), 115–129. <https://doi.org/10.1017/S0033291700053332>
- Wing, L., y Gould, J. (1979). Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 9(1), 11–29. <https://doi.org/10.1007/BF01531288>

- Witkin, H. A., Oltman, P. K., Raskin, E., y Karp, S. A. (1971). *A manual for the Embedded Figures Tests*. Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press.
- Womelsdorf, T., Fries, P., Mitra, P. P., y Desimone, R. (2006). Gamma-band synchronization in visual cortex predicts speed of change detection. *Nature*, 439(7077), 733–736. <https://doi.org/10.1038/nature04258>
- Womelsdorf, T., Schoffelen, J.-M., Oostenveld, R., Singer, W., Desimone, R., Engel, A. K., y Fries, P. (2007). Modulation of Neuronal Interactions Through Neuronal Synchronization. *Science*, 316(5831), 1609–1612. <https://doi.org/10.1126/science.1139597>
- World Health Organization (Ed.). (1995). *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud* (Décima revisión. [10a rev.]). Washington, D.C: OPS, Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud.
- Wu, W., Wheeler, D. W., Staedtler, E. S., Munk, M. H. J., y Pipa, G. (2008). Behavioral performance modulates spike field coherence in monkey prefrontal cortex. *NeuroReport*, 19(2), 235–238. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3282f49b29>
- Xiang, J., Korostenskaja, M., Molloy, C., DeGrauw, X., Leiken, K., Gilman, C., ... Murray, D. S. (2016). Multi-frequency localization of aberrant brain activity in autism spectrum disorder. *Brain and Development*, 38(1), 82–90. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.04.007>
- Ye, A. X., Leung, R. C., Schäfer, C. B., Taylor, M. J., y Doesburg, S. M. (2014). Atypical resting synchrony in autism spectrum disorder. *Human Brain Mapping*, 35(12), 6049–6066. <https://doi.org/10.1002/hbm.22604>
- Yerys, B. E., Gordon, E. M., Abrams, D. N., Satterthwaite, T. D., Weinblatt, R., Jankowski, K. F., ... Vaidya, C. J. (2015). Default mode network segregation and social deficits in autism spectrum disorder: Evidence from non-medicated children DMN in children with ASD. *NeuroImage: Clinical*, 9, 223–232. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.07.018>
- Yizhar, O., Fenno, L. E., Prigge, M., Schneider, F., Davidson, T. J., O'Shea, D. J., ... Deisseroth, K. (2011). Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature*, 477(7363), 171–178. <https://doi.org/10.1038/nature10360>
- You, X., Norr, M., Murphy, E., Kushner, E. S., Bal, E., Gaillard, W. D., ... Vaidya, C. J. (2013). Atypical modulation of distant functional connectivity by cognitive state in children with Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 482. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00482>

- Ypma, R. J. F., Moseley, R. L., Holt, R. J., Rughooputh, N., Floris, D. L., Chura, L. R., ... Rubinov, M. (2016). Default mode hypoconnectivity underlies a sex-related autism spectrum. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 1(4), 364–371. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.04.006>
- Yuen, R. K. C., Thiruvahindrapuram, B., Merico, D., Walker, S., Tammimies, K., Hoang, N., ... Scherer, S. W. (2015). Whole-genome sequencing of quartet families with autism spectrum disorder. *Nature Medicine*, 21(2), 185–191. <https://doi.org/10.1038/nm.3792>
- Yuste, R. (2015). From the neuron doctrine to neural networks. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(8), 487–497. <https://doi.org/10.1038/nrn3962>
- Zeng, K., Kang, J., Ouyang, G., Li, J., Han, J., Wang, Y., ... Li, X. (2017). Disrupted brain network in children with autism spectrum disorder. *Scientific Reports*, 7(1), 16253. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16440-z>
- Zeng, K., Wang, Y., Ouyang, G., Bian, Z., Wang, L., y Li, X. (2015). Complex network analysis of resting state EEG in amnesic mild cognitive impairment patients with type 2 diabetes. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 9, 133. <https://doi.org/10.3389/fncom.2015.00133>
- Zerbo, O., Qian, Y., Yoshida, C., Grether, J. K., Van de Water, J., y Croen, L. A. (2015). Maternal infection during pregnancy and autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(12), 4015–4025. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-2016-3>
- Zerbo, O., Yoshida, C., Gunderson, E. P., Dorward, K., y Croen, L. A. (2015). Interpregnancy interval and risk of autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 136(4), 651–657. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2015-1099>
- Zhou, Y., Yu, F., y Duong, T. (2014). Multiparametric MRI characterization and prediction in autism spectrum disorder using graph theory and machine learning. *PLoS ONE*, 9(6), e90405. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090405>
- Zimmerman, A. W. (2008). *Autism: Current theories and evidence*. <https://doi.org/10.1007/978-1-60327-489-0>
- Zimmerman, J. E., Thiene, P., y Harding, J. T. (1970). Design and Operation of Stable rf-Biased Superconducting Point-Contact Quantum Devices, and a Note on the Properties of Perfectly Clean Metal Contacts. *Journal of Applied Physics*, 41(4), 1572–1580. <https://doi.org/10.1063/1.1659074>